



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

FLÁVIO AUGUSTO BRITO MARCELINO

**USO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA E ADULTA DE UM
HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO**

ARACAJU-SE

2013

FLÁVIO AUGUSTO BRITO MARCELINO

**USO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA E ADULTA DE UM
HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior

ARACAJU-SE

2013

M314u Marcelino, Flávio Augusto Brito
Uso de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva pediátrica e adulta de um hospital público terciário/ Flávio Augusto Brito Marcelino. Aracaju, 124f.

Orientador (a): Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina. 90 p.

1. Agentes anti-infecciosos. 2. Medicamentos - Utilização. 3. Unidade de tratamento intensivo. 4. Farmacologia. I. Título.

CDU 604.4:615.33

FLÁVIO AUGUSTO BRITO MARCELINO

**USO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA E ADULTA DE UM
HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Junior

1º Examinador Dr^a Iza Maria Fraga Lobo

2º Examinador Profa. Dra. Edilene Curvelo Hora

PARECER

Dedico este estudo ao meu querido irmão, **Osório Marcelino de Oliveira Júnior**, que nas atitudes e palavras foi fundamental para eu compreender a razão sem perder a sensibilidade e seguir o meu próprio caminho, errando e acertando, do jeito que sou com minhas qualidades e defeitos. Com você eu aprendi a compreender que a beleza do mundo está na diversidade e que qualquer relacionamento encontra o seu ponto de equilíbrio no respeito. Assim como em vários outros momentos especiais da minha vida, queria que você estivesse fisicamente aqui comigo agora, mas infelizmente foi preciso aceitar e conviver com a dor de te ver partir. Sempre me lembro de você com alegria, porque era o que você transmitia para as pessoas que tinha o privilégio de estar ao seu lado. Obrigado Zó, eu te amo muito e espero um dia te reencontrar, apesar de sentir sua presença constante ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Santo Expedito por permitir acontecer muitas realizações em minha vida, pela paz e harmonia para continuar seguindo os meus caminhos e acreditando nos meus sonhos.

Ao amor da minha família, meus pais Elizete e Osório pelo apoio e incentivo, às minhas irmãs Flavianne e Fabíola, pelo carinho singular que o irmão consegue transmitir. Desejo que um dia todos nós possamos conviver próximos um do outro novamente.

Ao meu orientador Divaldo Pereira Lyra Júnior, pela oportunidade, por confiar na minha capacidade, por lançar novos desafios, pela amizade, dedicação e profissionalismo que se reflete como fonte de inspiração, admiração e respeito.

À minha líder Iza Maria Fraga Lobo, fundamental para a realização deste trabalho, meu referencial como profissional e pessoa, além de um privilégio, é uma grande satisfação trabalhar ao seu lado.

Ao Hospital de Urgência de Sergipe, pela oportunidade de crescimento profissional e desenvolvimento científico.

Aos colegas de trabalho da Gerência de Vigilância em Saúde e do SCIH, pelo companheirismo e atenção que me ajuda a superar as dificuldades de conviver longe da família.

À colega do SCIH, Ivaneide pela grande contribuição na digitalização dos dados da pesquisa, sem você esta etapa seria muito mais difícil, a sua dedicação e comprometimento foi de grande relevância. À farmacêutica Gabriela e ao acadêmico de Farmácia Gary por também terem contribuído nesta etapa.

Ao Médico Marcos Prado pela contribuição, generosidade e dedicação no “*acabamento*” da dissertação, principalmente na metodologia.

Ao professor Wellington que contribuiu muito, principalmente em pontos que demandaram maior discussão na metodologia.

À professora Edilene, pela dedicação e atenção, principalmente na formatação da dissertação.

Aos colegas do LEPFS, pela companhia, disponibilidade e atenção características deste belo grupo.

À amiga professora Genilde pelos conselhos e companheirismo nesta caminhada que em muitos momentos foi difícil, a sua presença foi fundamental.

Aos amigos que encontrei em Sergipe e que permitiram chegar até aqui, a família de Jackson, que me acolheu em sua casa logo quando cheguei de Minas Gerais, carregando nas malas os sonhos e a vontade de vencer de um recém formado.

À amiga Paula Verbênia, Naide, Vinícius e Víctor que me permitiu conviver com sua família, quando eu mais precisava de carinho e afeto.

Ao grande amigo José Teles que com sua sabedoria e conhecimento me amparou como um filho quando cheguei em Sergipe.

Ao conterrâneo Sílvio, que me permitiu conhecer Aracaju e que além da sua amizade e convívio frequente, me traz a doce lembrança da família e da minha querida cidade natal.

À minha amiga Branka pelo companheirismo e que dividimos momentos de muita emoção em um período muito especial para as nossas vidas.

À cidade de Aracaju, tão linda e tão bela, me trouxe tantas alegrias e conquistas, me faz acreditar que o destino tinha reservado maravilhosos anos da minha existência por aqui, dedicados ao trabalho, à pesquisa, me permitiu encontrar pessoas especiais e usufruir das praias que um bom mineiro sabe aproveitar nos momentos de lazer.

“Aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém”.

Hipócrates

“Acho que os sentimentos se perdem nas palavras. Todos deveriam ser transformados em ações, em ações que tragam resultados”.

Florence Nightingale

“Aprenda com os erros dos outros, seria impossível você viver o suficiente para cometê-los todos”.

Sam Levenson

RESUMO

USO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA E ADULTA DE UM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO.
MARCELINO, F. A. B. Aracaju, Sergipe, 2013.

O uso elevado e muitas vezes inadequado de antimicrobianos é o principal fator relacionado ao aumento da incidência de microrganismos multiresistentes. Tal fato evidencia a necessidade de se promover uso racional por meio de ações, como o monitoramento da utilização destes fármacos. O presente estudo teve o objetivo de caracterizar o padrão e tendências do uso de antimicrobianos, comparando unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), entre julho de 2006 e junho de 2011, em um hospital público de alta complexidade do Estado de Sergipe. Trata-se de um estudo de série temporal com utilização de dados coletados de forma prospectiva pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do hospital em estudo, acerca da utilização de antimicrobianos. Para mensurar o uso destes fármacos, foi calculado o percentual e taxas de densidade e incidência por 1.000 pacientes-dia, por meio das unidades de medida: dias de tratamento (DOT) e período de tratamento (LOT). Como resultado foi observado que o percentual de uso desses fármacos foi superior a 80% em ambas as unidades, com maior frequência entre os pacientes pediátricos. Durante o estudo foram registrados a densidade de incidência de 1.530,8 DOT/1.000 pacientes-dia de todos os antimicrobianos na UTI-PED e na UTI-AD 1.344,4 DOT/1.000 pacientes-dia. As classes mais utilizadas foram as cefalosporinas, os carbapenêmicos e os glicopeptídeos. Ao analisar a tendência temporal do uso destes fármacos observou-se que o cefepime e a ceftriaxone apresentaram tendência de queda, com aumento do uso dos carbapenêmicos nas duas UTI. Os fármacos que apresentaram maior tendência de aumento ao longo do tempo foram: a polimixina B na UTI-AD e os antifúngicos na UTI-PED. As medianas de uso de antimicrobianos diferiram entre as duas unidades intensivas ($p < 0,005$), exceto para: ceftriaxone, carbapenêmicos, ciprofloxacina, entretanto as medianas de LOT foram equivalentes. A utilização de antimicrobianos por DOT e LOT demonstrou tendência de aumento crescente nas duas unidades e padrão de uso diferenciado, mostrando a relevância deste monitoramento como parte dos programas de uso racional de antimicrobianos e controle de microrganismos multiresistentes.

Descritores: Antimicrobianos; Unidade de Terapia Intensiva; Revisão de Uso de Medicamentos.

ABSTRACT

USE OF ANTIMICROBIAL IN INTENSIVE CARE UNITS OF AN ADULT AND PEDIATRIC HOSPITAL PUBLIC TERTIARY. MARCELINO, F. A. B. Aracaju, Sergipe, 2013.

The high use and often inappropriate antimicrobial is the main factor related to increased incidence of multiresistant microorganisms . This fact highlights the need to promote rational use through actions , such as monitoring the use of these drugs . The present study aimed to characterize the pattern and trends of antimicrobial use , comparing pediatric intensive care units (ICU -PED) and adult (AD - ICU) between July 2006 and June 2011 , in a public hospital high complexity of the state of Sergipe . This is a study of time series using data collected prospectively by the Office of Infection Control (HICS) hospital study on the use of antimicrobials . To measure the use of these drugs , we calculated the percentage and density and incidence rates per 1,000 patient-days , by means of measurement units : days of treatment (DOT) and treatment period (LOT) . As a result it was observed that the percentage of use of these drugs was greater than 80 % in both units , with greater frequency among pediatric patients . During the study were recorded incidence density of 1,530.8 DOT/1.000 patient-days of all antimicrobials in the ICU and ICU -PED -AD DOT/1.000 1,344.4 patient-days . The most frequently used were cephalosporins , carbapenems and glycopeptides . By analyzing the temporal trend of the use of these drugs was observed that cefepime and ceftriaxone showed a downward trend , with increased use of carbapenems in the two ICUs . The drugs were more likely to increase over time were : polymyxin B ICU -AD and antifungal ICU -PED . The median antibiotic use differed between the two ICUs ($p < 0.005$) , except for : ceftriaxone , carbapenems , ciprofloxacin , however the median LOT were equivalent . The use of antimicrobials by DOT and LOT demonstrated trend towards increasing in both units and different usage pattern , showing the relevance of this monitoring as part of the programs for the rational use of antimicrobials and control multiresistant microorganisms .

Keywords: Antimicrobial, Intensive Care Unit, Drug Utilization Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1- Diferenças entre as unidades de medida DDD (dose definida diária), DOT (dias de terapia) e LOT (duração da terapia).....	32
Figura 1- Comparação das taxas de mortalidade semestral geral e causadas por infecções hospitalares nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	49
Figura 2- Tendência linear temporal semestral da DI-DOT nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	53
Figura 3- Tendência linear temporal semestral da DI-LOT nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	54
Figura 4- Utilização dos principais antimicrobianos, em DI-DOT/1.000 paciente-dia, nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	55
Figura 5- Análise evolutiva das tendências de utilização de ceftriaxone e cefepime (cefalosporinas de 3ª e 4ª geração), em DI-DOT/1.000 pacientes-dia, nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	57
Figura 6- Análise evolutiva das tendências de utilização dos glicopeptídeos e carbapenêmicos, em DI-DOT/1.000 pacientes-dia, nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	58
Figura 7- Análise evolutiva das tendências de utilização de antifúngicos e aminoglicosídeos, em DI-DOT/1.000 pacientes-dia, nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização geral das unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	47
Tabela 2- Distribuição percentual das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	48
Tabela 3- Distribuição (%) das classes de antimicrobianos utilizados nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	50
Tabela 4- Distribuição (%) do número de antimicrobianos utilizados em esquemas terapêuticos nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	51
Tabela 5- Comparação das medianas de DI-DOT e DI-LOT para todos os antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe..	52
Tabela 6- Análise comparativa (Mann-Whitney) das diferenças no uso de antimicrobianos (DI-DOT) nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.....	56

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
2.1. Uso de Antimicrobianos.....	21
2.1.1 Descoberta dos Antimicrobianos.....	21
2.1.2 Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva.....	22
2.1.3. Uso de Antimicrobianos e Microrganismos Multiresistentes.....	23
2.1.4. Uso racional de Antimicrobianos.....	24
2.2. Vigilância de Antimicrobianos.....	25
2.2.1. Unidades de Medida de Antimicrobianos.....	29
2.3. Busca de Dados Hospitalares.....	33
2.4. Monitoramento de Antimicrobianos no Brasil.....	34
2.5. Histórico da Dissertação.....	34
3. OBJETIVOS.....	36
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38
4.1. Delineamento do Estudo.....	39
4.2. Caracterização do Local de Estudo.....	39
4.3. Caracterização da Coleta de dados realizada pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, seguindo a metodologia NHSN.....	39
4.4. População.....	41
4.5. Variáveis.....	41
4.5.1. Total de Pacientes.....	42

4.5.2. Taxas Relacionadas à Vigilância de Infecção Hospitalar.....	42
4.5.3. Taxa de mortalidade.....	43
4.5.4. Frequência de Antimicrobianos Prescritos e Utilizados.....	43
4.5.4.1. Medidas de uso de antimicrobianos - DOT e LOT.....	43
4.6. Coleta de dados.....	44
4.7. Análise Estatística.....	44
4.8. Aspectos Éticos.....	45
5. RESULTADOS.....	46
5.1. Caracterização dos pacientes da UTI-PED e UTI-AD.....	47
5.2. Análise evolutiva da utilização de Antimicrobianos.....	50
5.3. Análise do padrão e tendência de utilização dos antimicrobianos pelas unidades de medida DOT e LOT.....	51
6. DISCUSSÃO.....	61
7. CONCLUSÃO.....	68
8. REFERÊNCIAS.....	70
APÊNDICE A- Protocolo de Inserção dos Dados dos Formulários de Vigilância Epidemiológica das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde no Software Epi Info Versão 3.5.2.....	84
APÊNDICE B- Folha de Rosto do Software Epi Info Versão 3.5.2 para Inserção de Dados dos Formulários de Vigilância Epidemiológica das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde.....	90
ANEXO A- Formulário de Vigilância das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital de Urgência de Sergipe.....	91

ANEXO B- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe.....	92
ANEXO C- Artigo submetido ao Jornal de Pediatria.....	94

LISTA DE SIGLAS

CDC- Center Control Diseases and Prevention

DDD- Dose diária definida

DOT- Dias de tratamento

ECDC- European Centre for Disease Prevention and Control

IPCS-CVC- Infecção primária da corrente sanguínea associada ao uso de cateter venoso central

ITU-SVD- Infecção do trato urinário associado ao uso de sonda vesical de demora

LOT- Período de tratamento

NHSN- Centers for Disease Control and Prevention

NNISS- National Nosocomial Infections Surveillance System

PNEU-VM- Pneumonia associada à ventilação mecânica

PDD- Prescribed daily dose

SIC-CVC- Infecção do sítio de inserção do cateter venoso central.

UTI-AD- Unidade de Terapia Intensiva Adulto

UTI-PED- Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica



1. INTRODUÇÃO

No início do século XX, as infecções bacterianas eram consideradas causas comuns de morte, mesmo entre pacientes jovens e saudáveis (Waksman et al., 1962). Após a segunda guerra mundial, com a produção dos antimicrobianos em escala comercial, surgiram novas perspectivas de tratamento e cura, o que representou um dos maiores avanços da medicina (Garrod et al., 1973). Atualmente, os antimicrobianos são a segunda classe de medicamentos mais utilizados e estão entre os fármacos mais prescritos (Rodrigues et al., 2010).

Apesar dos benefícios no combate a diversas doenças, esses fármacos podem causar consequências negativas (Archibald et al., 1997). Segundo a Organização Mundial da Saúde, o desenvolvimento de microrganismos multirresistentes é um problema de saúde pública mundial, o que preocupa profissionais, gestores e pesquisadores da área da saúde (Bartoloni et al., 2004; WHO, 2004; Smolinski et al., 2003). Estudos realizados entre países Europeus apontaram que esses agentes são responsáveis por cerca de 25.000 mortes por ano (Ansari et al., 2006).

Em geral, o desenvolvimento de patógenos multirresistentes ocorre devido à eliminação dos microrganismos sensíveis e da permanência dos resistentes, o que é considerado um processo natural de adaptação (Soto et al., 2009; Shlaes et al., 1997). Entretanto, este processo se intensifica principalmente devido à pressão seletiva ocasionada pela utilização excessiva e inadequada de antimicrobianos (Mota et al., 2010; Rubin et al., 2002).

Diante deste panorama, a necessidade de desenvolver estratégias para reduzir a incidência da multirresistência e evitar esta crise global que se encontra em desenvolvimento na área da saúde é cada vez mais urgente (WHO, 2012). Por esta razão, a Organização Mundial da Saúde, em 2011, elegeu o combate à resistência microbiana como estratégia para a “Aliança Mundial para Segurança do Paciente”, que inclui entre as suas ações o combate ao uso indiscriminado e promoção do uso racional de antimicrobianos (MacDougall et al., 2005).

No que concerne à racionalidade do uso destes fármacos, pesquisadores e órgãos governamentais evidenciam a necessidade de mensurar o uso, principalmente em ambientes hospitalares (Fishman et al., 2006; Paskovaty et al., 2005). Segundo Pakyz e colaboradores (2008), nos Estados Unidos, um estudo com adultos mostrou que 64% dos

pacientes receberam pelo menos uma dose de antimicrobianos durante o período de internação. Todavia, em unidades de terapia intensiva (UTI) o uso destes fármacos tende a ser mais elevado. Um estudo realizado em UTIs, com cerca de 45.000 pacientes da Espanha, indicou o uso desta terapêutica em 61% dos pacientes (Lerma et al., 2012). Em outro estudo realizado em UTI nos Estados Unidos, verificou que este uso variou de 75% a 94% entre os pacientes (Warrier et al., 2006).

A realização do monitoramento destes fármacos pode ser feito por meio de diferentes unidades de medida. Dentre estas, a primeira a ser utilizada foi a dose diária definida (daily dose defined, DDD). A DDD foi desenvolvida pelo sistema de classificação norueguês, Anatomical Therapeutic Chemical e recomendada pela Organização Mundial da Saúde, para estudos de utilização de medicamentos (WHO, 2012). Esta mensura uma dose em gramas para cada medicamento, de acordo com a principal indicação terapêutica em adultos. Entretanto, o DDD apresenta limitações quanto ao monitoramento de antimicrobianos, devido a possível variação da dose indicada, de acordo com o microrganismo envolvido, o sítio de infecção e as condições clínicas do paciente (Mota et al., 2010; Jacoby et al., 2008). Por estes motivos, a própria Organização Mundial da Saúde destaca que a DDD apresenta limitações para a mensuração de uso de agentes antinfeciosos (WHO, 2012; Carneiro et al., 2006).

Como solução para essas limitações, outras unidades de medida surgiram para mensurar a utilização diária dos referidos fármacos, dentre as quais se destacam: os dias de terapia (days of therapy, DOT), que representa quantos dias o fármaco foi utilizado, independente da dose utilizada em gramas; duração da terapia (length of therapy, LOT) que representa os dias de tratamento, independente da dose e de quantos fármacos foram utilizados (Polk et al., 2011; With et al., 2009; Pakyz et al., 2008).

Na literatura internacional foram encontrados poucos estudos de uso de antimicrobianos com as unidades DOT e LOT. A maioria desses estudos abordou dados gerais do hospital (Levy et al., 2012; Polk et al., 2011; Kuster et al., 2008; MacDougall et al., 2008; Pakys et al., 2009). O primeiro trabalho foi realizado nos Estados Unidos por Polk e colaboradores em 2007, que apresentou a eficiência do DOT em relação à DDD para mensurar o uso dos respectivos fármacos. Neste mesmo país, foram encontrados apenas dois artigos que utilizaram o DOT para monitorar o uso desses medicamentos em UTI (Elligsen et al., 2012; Candeloro et al., 2012).

Em países desenvolvidos, o levantamento do uso de antimicrobianos é realizado por meio de dados informatizados, o que viabiliza o acesso às informações e ao desenvolvimento de grandes estudos epidemiológicos (CDC, 2012; ESAC, 2011). Todavia, a literatura tem apontado falhas na análise e interpretação desses dados, bem como as unidades de medida utilizadas para realizar o monitoramento de antimicrobianos, colocando em xeque a fidedignidade dos resultados (Polk et al., 2011; Schwartz et al., 2011).

Na América Latina há poucos hospitais com banco de dados informatizados, o que dificulta o desenvolvimento de grandes estudos epidemiológicos (Pereira et al., 2012; Curcio et al., 2011). Quanto à unidade de medida DDD utilizada nestes estudos, conforme foi apresentado possui limitações para a elaboração de indicadores de uso de antimicrobianos. Logo, é necessário realizar pesquisas que dimensionem o uso destes fármacos em UTI, por meio de dados que representem a terapêutica que os pacientes receberam, 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 (Santos et al., 2010; Vincent et al., 2009).

No Brasil, foram encontrados poucos estudos de monitoramento do uso de antimicrobianos, principalmente em UTI (Rodrigues et al., 2010; Carneiro et al., 2006; Santos, 2006). Os mesmos utilizam dados informatizados do consumo de medicamentos e a unidade de medida DDD e além do mais estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul, o que justifica a realização de estudos sobre o tema na região Nordeste. Ademais, os estudos de uso de antimicrobianos nacionais analisam as tendências de uso de antimicrobianos em um período igual ou inferior a um ano, sendo que o acompanhamento por diversos anos, como realizado nesta Dissertação, permite dimensionar se o uso destes fármacos está aumentando ou regredindo (Pakys et al., 2009).

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados: PUBMED, LILACS e SCIELO, esta Dissertação é o primeiro trabalho realizado fora do território norte-americano, envolvendo as unidades de medida DOT e LOT para mensurar o uso desses medicamentos. Ademais este estudo tem o propósito de ser incorporado nas políticas de controle de resistência microbiana do maior hospital do Estado de Sergipe (Schwartz et al., 2011).

Diante do exposto, esta Dissertação se propõe a elaborar indicadores de uso de antimicrobianos, por meio de novas unidades de medida (DOT e LOT), que mensurem o uso de antimicrobianos de forma fidedigna e com um modelo de coleta de dados (busca ativa diária) considerada padrão ouro para a realização de estudos epidemiológicos.



2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Uso de Antimicrobianos

2.1.1 Descoberta dos Antimicrobianos

A primeira bactéria foi identificada em 1670 por Van Leeuwenhoek, mas somente no século XIX, devido aos experimentos de Pasteur e de Koch, descobriu-se que esses microrganismos eram responsáveis por causar processos infecciosos (Chain et al., 1940; Abraham et al., 1941). Posteriormente, em 1928, Fleming descobriu o primeiro antimicrobiano: a penicilina, que consiste em um medicamento natural produzido por meio de um fungo (Patrick et al., 1995). Esta descoberta representou um dos maiores acontecimentos da história da ciência no século XX, devido à capacidade de destruir ou suprimir o crescimento de bactérias patogênicas (Baño et al., 2012; Paul et al., 2010; Spellberg et al., 2008; Moreira, 2004).

Devido à limitação na capacidade de produção, a descoberta de Fleming não despertou maior interesse na comunidade científica (Spring et al., 1975). Foi somente com o início da Segunda Guerra Mundial, em 1939, que os cientistas Howard Florey e Ernst Chain retomaram as pesquisas e conseguiram produzir em escala industrial (Schwartz et al., 2001;). Este acontecimento permitiu a redução da letalidade de doenças como a sífilis, a pneumonia e a meningite (Huxtable et al., 1999). A partir da introdução dos antimicrobianos foi iniciado um novo momento, quando as pesquisas coordenadas por Fleming, Florey e Chain receberam em 1945, o Prêmio Nobel de Medicina (Kim et al., 1989).

Os antimicrobianos relacionados podem ser de origem natural, produzidos por microrganismos (antibióticos) ou sintetizados em laboratório (quimioterápicos), mas a denominação, “antibiótico” ainda é bastante prevalente na prática clínica diária, independente se a origem é natural ou sintética (Wannmacher et al., 2004). Estas substâncias agem sobre os microrganismos (fungos e bactérias) inibindo o seu crescimento, os bacteriostáticos, ou causando a sua destruição, os bactericidas (Walsh et al., 2004).

Entre as décadas de 1940 e 1980 vários antimicrobianos foram descobertos e introduzidos no mercado (Guimarães et al., 2010). Inicialmente, surgiram os oriundos de

produtos naturais, ativos contra bactérias gram-positivas e em seguida, surgiram os seus derivados semi-sintéticos, que também apresentaram ação contra bactérias gram-negativas. Posteriormente entre a década de 1980 ao ano 2000 houve maior produção dos derivados sintéticos e após este período poucos antimicrobianos foram desenvolvidos (Fernandes, 2006).

Esses medicamentos de origem natural e derivados semi-sintéticos podem ser classificados em β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, glicopeptídeos, lincosamidas entre outros. Os antimicrobianos de origem sintética são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas (Pupo et al., 2010; Patrick et al., 2005). No que diz respeito ao espectro de ação, os de origem natural e sintética, podem ser classificados como de amplo ou estreito espectro de ação.

Os referidos fármacos, quando são de estreito espectro apresentam atividade contra microrganismos específicos, portanto, mais eficientes quando o agente patogênico é conhecido (ESAC, 2011). O uso destes medicamentos apresenta vantagens, por serem menos ativos contra as bactérias comensais (protetoras ou inofensivas) do organismo humano (ESAC, 2011).

Os antimicrobianos naturais ou sintéticos, de amplo ou estreito espectro de ação são utilizados frequentemente em hospitais (França et al., 2006). Estudos demonstram que a estimativa de uso destes agentes é de aproximadamente 50% entre os pacientes internados (López-Medrano et al., 2005; Cook et al., 2004; Shankar et al., 2003). Nos Estados Unidos, pesquisas realizadas em hospitais adultos e pediátricos apontaram que 64% e 57%, respectivamente, receberam pelo menos um desses medicamentos (Levy et al., 2012; Pakys et al., 2008).

Para Curcio (2009), a densidade de uso dos antimicrobianos em UTI é mais elevada e este autor evidenciou em outro estudo que pacientes internados nestas áreas muitas vezes possuem condições físicas e imunológicas debilitadas, o que exige farmacoterapia intensa, com uso aproximadamente dez vezes maior de antimicrobianos, em relação aos dados gerais do hospital (Curcio et al., 2011).

2.1.2 Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva

Esses fármacos são agentes efetivos quando utilizados de forma adequada, com destaque para a UTI, em virtude da maior prevalência de infecções (Inan et al., 2012). A UTI destina-se ao atendimento de pacientes graves ou de risco e dispõe de assistência médica e de enfermagem contínua, com equipamentos específicos próprios, recursos humanos especializados, com acesso a outras tecnologias destinadas ao diagnóstico e a terapêutica (Brasil, 1998). Essas unidades têm como objetivo a recuperação do paciente em tempo hábil, dentro de ambiente físico adequado, em que cada profissional deve estar preparado para desempenhar diversas atividades relacionadas ao cuidado à saúde, dentre as quais a prescrição e administração de antimicrobianos (Zarkotou et al., 2012; Preto et al., 2008).

Segundo a Organização Mundial de Saúde Pública, o uso inadequado desses fármacos em UTI é um problema de saúde pública (WHO, 2011). Na Turquia, Ceyhan et al., em 2010, evidenciaram que 75,7% dos pacientes de UTIs pediátricas faziam uso de algum antimicrobiano. Pesquisas realizadas na França e Espanha relataram que cerca de 60% dos pacientes internados em UTI fizeram uso de algum antimicrobiano (Montravers et al., 2011; Semicyuc, 2010). Outros estudos recentes realizados em UTI da Suíça demonstraram que o número de prescrições com antimicrobianos sistêmicos aumentou em 9% e que ocorreu o uso inadequado desses medicamentos em 37% dos pacientes (Plüss-Suard et al., 2011; Cusini et al., 2010). Na Costa Rica, Mora e colaboradores em 2002 também evidenciaram a ausência de justificativa plausível para 40% dos agentes anti-infecciosos prescritos. Na Argentina, um estudo mostrou que 35,6% das prescrições de UTI apresentavam alguma inadequação (Ruvinsky et al., 2011).

No Brasil, o uso elevado e muitas vezes inadequado desses fármacos tem causado maior incidência de microrganismos multiresistentes (Fernandes, 2000). Santos (2007) em um estudo nacional demonstrou que o uso de antimicrobianos em UTI é elevado, quando comparado com o uso destes fármacos em países desenvolvidos. Em 2010, Santos e colaboradores evidenciaram que nesses setores o uso desses fármacos variou entre 67% e 85%. Diante disto, percebeu-se a necessidade de adequar o uso desses fármacos em UTI. Devido ao seu uso elevado e inadequado, o desenvolvimento de patógenos multirresistentes é favorecido, preocupando gestores e pesquisadores do mundo inteiro (Curcio et al., 2011; Iosifidis et al., 2008; Fujimura et al., 2007).

2.1.3. Uso de Antimicrobianos e Microrganismos Multiresistentes

Segundo o CDC (2012), os patógenos são resistentes a pelo menos um antimicrobiano prescrito, no combate às infecções hospitalares, em mais de dois terços dos casos. Dentre as principais consequências, estão a maior incidência de mortalidade e maior tempo de internação, particularmente em pacientes em condições críticas de saúde (Davey et al., 2005).

Em países europeus, como a Grécia, as taxas de mortalidade relacionada aos agentes multirresistentes variaram entre 18,8% e 37,5% (Souli et al., 2010; Zarkotou et al., 2010; Falagas et al., 2008). Na França, Montravers et al. (2011) evidenciaram a mortalidade de 38,6% devido a existência de infecções multirresistentes em UTI. Além desses agravos, tais agentes acarretam custos hospitalares elevados (Davey et al., 2005).

Nos Estados Unidos estima-se que os custos hospitalares relacionados à multirresistência se aproxima dos 34 bilhões de dólares por ano e na Europa esses valores chegam a 15 bilhões de euros (IDSA, 2011; European Commission, 2011). Uma proporção considerável desses gastos relacionados ao hospital está localizada em UTI, onde os custos da assistência chegam a ser mais que o dobro do custo médio de um dia em enfermarias (Graf et al., 2008). Tais problemas são consequências da dificuldade em estabelecer terapêuticas eficientes.

A literatura recente mostra que o agravamento do problema da resistência microbiana, em UTIs, tornou-se motivo de preocupação devido à limitação dos tratamentos disponíveis e do desenvolvimento insuficiente de novos antimicrobianos para a prática clínica (Baño et al., 2011; Vila et al., 2010; Lautenbach et al., 2009). Tais limitações mobilizaram instituições internacionais, governos e a sociedade civil em busca de estratégias de combate ao surgimento e disseminação de germes resistentes (Oliveira et al., 2011; WHO, 2010; Santos, et al., 2010; Talbot et al., 2006).

Nas últimas três décadas, diversas ações têm sido realizadas a fim de se prevenir esses microrganismos. A sociedade Norte Americana de Doenças Infecciosas, por exemplo, tem adotado estratégias do monitoramento destes agentes e do uso de antimicrobianos (Dellit et al., 2007; Drummond et al., 2006). Em países europeus, como a França e Holanda, as recomendações relativas à prescrição e distribuição de agentes anti-infecciosos, sugerem medidas prioritárias, incluindo que o controle do uso excessivo e

indevido, devem ser implementadas em hospitais (Willemsen et al., 2010; Muller et al., 2006).

2.1.4. Uso Racional de Antimicrobianos

De acordo com o Ministério da Saúde (2012), o uso racional de antimicrobianos, depende de bases que permitam sua seleção de forma científica, a partir de critérios de qualidade, segurança e custo-efetividade. Ademais, a racionalidade deve permear a prescrição apropriada, a disponibilidade oportuna, a dispensação em condições adequadas e a utilização correta. Para Dellit et al. (2007), o uso apropriado significa usar esses medicamentos quando indicado com esquema e período terapêuticos adequados.

Os prescritores devem se preocupar com os interesses presentes (cura da infecção) e futuros (redução de resistência adquirida) dos pacientes de acordo com as políticas estabelecidas pelo hospital (Wannmacher et al., 2004). Vale ressaltar a importância da padronização da lista desses medicamentos por parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica, como parte da política de uso desses fármacos (Rodrigues et al., 2008).

As políticas de uso de antimicrobianos são conhecidas por promoverem a utilização destas substâncias, quando necessárias, de forma segura (Cosgrove et al., 2007). A Sociedade de Doenças Infecciosas da América (Infectious Diseases Society of America) e a Sociedade de Saúde Epidemiológica da América (Society for Healthcare Epidemiology of America) recomendam duas principais estratégias proativas baseadas em evidências para a promoção da gestão adequada desses medicamentos: o formulário de restrição, nos quais os serviços de controle de infecção elaboram o protocolo de uso, e a auditoria prospectiva com intervenção e o feedback para os serviços, para corrigir falhas e adequar os processos (Owens et al., 2008; MacDougall et al., 2005).

A terapêutica antimicrobiana, quando utilizada de forma adequada, apresenta resultados clínicos positivos para os pacientes, entretanto alguns aspectos devem ser considerados. Nos Estados Unidos, Kisuule et al. (2008) relataram que a taxa de utilização inadequada desses fármacos foi reduzida de 57% para 26% após a orientação para adequação do uso. Outro estudo realizado no mesmo país por Arnold et al. (2006) revelou que a taxa de utilização inadequada deste fármaco reduziu de 26% para 7% após

intervenção com um trabalho de auditoria, sobre o tratamento adequado, junto aos prescritores em UTIs.

A prescrição de antimicrobianos envolve o tratamento empírico ou específico. O tratamento empírico (realizado sem a identificação do microrganismo) deve ser ajustado de acordo com a apresentação clínica do paciente, considerando as possíveis fontes de infecção, a exposição prévia aos agentes anti-infecciosos, tempo de internação e a susceptibilidade bacteriana (IDSA, 2011). Ademais, a forma mais segura para definir a utilização adequada desses medicamentos é por meio da realização de culturas com antibiogramas do sítio suspeito de infecção (Bell et al., 2012). Este exame laboratorial permite identificar o microrganismo causador da doença e a sensibilidade do mesmo, o que viabiliza a seleção de um antimicrobiano de estreito espectro, o que favorece a redução da pressão seletiva e consequentemente a resistência (Ulldemolins et al., 2010).

De acordo com Correa et al. (2007), para que essas recomendações sejam seguidas é preciso investir na estrutura e na formação de equipes especializadas, com o apoio da administração junto ao corpo clínico. Tais medidas favorecem a racionalidade da prescrição, o que permite a redução do consumo desses fármacos (Fitzpatrick et al., 2008). Nos Estados Unidos, a Infectious Diseases Society of America e a the Society for Healthcare Epidemiology of America estabeleceram diretrizes para o desenvolvimento de programas institucionais de utilização de antimicrobianos, que favoreça comparações intra e inter hospitais e indique quais desses medicamentos são utilizados de forma excessiva (Dellit et al., 2007).

No Brasil, recentemente em julho de 2013 a ANVISA criou o Programa Nacional de Segurança do Paciente para o monitoramento e prevenção de danos na assistência à saúde (Brasil, 2013). As ações desse programa incluem a implementação de protocolos de segurança do paciente, dentre os quais: a “segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos”, como os antimicrobianos.

2.2. Vigilância de Antimicrobianos

Os programas institucionais para controlar o uso excessivo de antimicrobianos, são consequências dos esforços realizados para controlar as infecções hospitalares e os microrganismos multirresistentes (Cusini et al., 2010; Ulldemolins et al., 2009). No mundo, as primeiras ações para combater as infecções hospitalares, tiveram início em

meados do século XIX, com Holmes, nos Estados Unidos, e com Semmelweis, na Europa (Santos et al., 2006). Estes pesquisadores apresentaram os motivos da aquisição da infecção puerperal, dos riscos da hospitalização para as parturientes, bem como medidas de controle, por meio da higienização das mãos, o que levou à redução das taxas de infecção de 11,4% para 1,3% (Spring, 1975).

Nos anos seguintes foram realizadas recomendações para a constituição de comissões voltadas à notificação, investigação e desenvolvimento de estratégias para controlar esses agravos (Martins et al., 2001). Essas atividades foram intensificadas nos anos de 1970, com a criação de um sistema americano, responsável pela vigilância de infecção hospitalar, chamado National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) e pelo desenvolvimento de um projeto para analisar o impacto da implantação das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar neste país, definido como SENIC-Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control Project (Fernandes, 2000).

O NNISS foi criado pelo CDC, em 1970, que por sua vez é a agência de serviços de saúde americana, que em parceria com as secretarias estaduais de saúde e outras organizações, elaboram e fornecem informações voltadas para a saúde da população (Sydnor et al., 2011). O NNISS lançou em 1974 um projeto (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control, SENIC), que levou à publicação de um estudo em 1985. Neste estudo, Haley e colaboradores (1980) comprovaram que as instituições que contavam com Comissão de Controle de Infecção Hospitalar eficientes foram capazes de reduzir em 32% as taxas de infecção hospitalar. No entanto, entre os hospitais, em que esses serviços eram ineficientes ou inexistentes, as taxas de infecção apresentaram 18% de aumento (Haley, 1985).

Posteriormente, em 1987 ocorreu outro evento de impacto, caracterizado como a primeira conferência internacional de infecção hospitalar, o International Conference of the Hospital Infection Society, na Inglaterra. Este evento destacou a importância da comissão de controle de infecção hospitalar na vigilância de microrganismos cada vez mais resistentes e a sua susceptibilidade aos antimicrobianos entre os países europeus (Shanson et al., 1988).

Nos últimos anos, além da difusão e desenvolvimento das comissões de controle de infecção hospitalar, aumentou a preocupação sobre vigilância de patógenos multirresistentes e uso de antimicrobianos, com ações desenvolvidas por profissionais capacitados e normas e rotinas assistenciais previamente validadas por estudos

consistentes (Assis, 2010). Muitas organizações têm recomendado a realização do monitoramento das taxas de uso de desses fármacos em nível local e nacional (Polk et al., 2007). Esse monitoramento auxilia na definição de programas para a promoção do uso racional, compreensão dos principais determinantes da resistência microbiana e na avaliação do impacto das intervenções (Plüss-Suard et al., 2011).

Atualmente nos Estados Unidos, o monitoramento do uso desses medicamentos é realizado entre hospitais por meio de critérios estabelecidos pelo National Healthcare Safety Network (NHSN, 2005), para integrar e substituir sistemas anteriores de vigilância do CDC (incluindo o National Nosocomial Infections Surveillance System, NNISS). O NNISS foi desenvolvido para obter dados nacionais sobre infecções nosocomiais, utilizando os dados reportados voluntariamente pelos hospitais participantes, para estimar a magnitude do problema da infecção hospitalar nos Estados Unidos, acompanhamento das tendências em infecções e fatores de risco (Emori, 1991). Este sistema emite relatórios e análises que são utilizados como referência mundial de vigilância de antimicrobianos (Sydnor et al., 2011).

No que concerne à vigilância desses fármacos, outro centro de referência de destaque é o European Surveillance of Antimicrobial Consumption (Vander et al., 2006). Este centro tem a participação de 34 países, dentre os quais todos os 27 pertencentes à União Européia, que recolhe, analisa e publica dados sobre a utilização de agentes anti-infecciosos, utilizando como unidade de medida a DDD desde o final da década de 1990 (Ansari et al., 2006).

Nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados na monitorização do uso de antimicrobianos (Niederman et al., 2005). No Brasil, este tipo de ação é recente e surgiu meio século após os primeiros serviços de vigilância de infecção hospitalar (Assis et al., 2009). As primeiras comissões de controle de infecção hospitalar nacionais surgiram na década de 1960 e passaram aproximadamente 20 anos sem conseguir grandes avanços. Com o surgimento da pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, a Organização Pan Americana de Saúde apresentou a importância em realizar o controle efetivo das infecções hospitalares nos países da América Latina nos início dos anos de 1980 (Fernandes et al., 2007).

Esse foi o marco do início da regulamentação do controle dessas infecções no país, que levou à publicação da Portaria número 196 de 1983, do Ministério da Saúde, que estabeleceu a obrigatoriedade da existência da Comissão de Controle de Infecção

Hospitalar em cada hospital. Em adição, a morte de Tancredo Neves em 1985, levou o Ministério da Saúde a intensificar as atividades para implantar essas comissões, o que modificou o panorama nacional acerca do controle das infecções hospitalares no país (Brasil, 1992). Em 1994, este Ministério adotou os critérios da NNISS/CDC, entretanto até o ano de 2003 apenas 8% dos hospitais utilizavam esses critérios para o monitoramento de infecção hospitalar (Torres et al., 1994).

Em seguida, foi publicada a Portaria do Ministério da Saúde nº 930 de 1992, que determinou que todos os hospitais do país mantivessem um programa de controle de infecção hospitalar (Brasil, 1992). Esse programa foi definido como o “conjunto de ações desenvolvidas, deliberada e sistematicamente, com vistas à redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções hospitalares” (Brasil, 1992). Em 1998, foi publicada a Portaria 2.616, que tornou obrigatória a manutenção de Comissões de Controle de Infecção e manutenção dos programas citados, que tem como parte dos seus objetivos instituir as políticas de uso racional de antimicrobianos (Brasil, 1998).

Em 2005, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 1.133, que instituiu o “Comitê Técnico Assessor para Uso Racional de Antimicrobianos e Resistência Microbiana”, composto por membros do Ministério da Saúde, Anvisa e entidades da classe médica, com a finalidade de elaborar diretrizes para prevenção e controle da resistência microbiana. Uma das metas principais deste comitê foi desenvolver e implementar sistemas de informações e avaliações do uso e controle de agentes anti-infecciosos (Santos et al., 2005). Entretanto, poucos avanços foram alcançados.

Em nível nacional, a referência na divulgação desses dados é a Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (Assis et al., 2009). Esta Coordenadoria divulga indicadores anuais de infecções em UTI desde sua implantação em 2004. Todavia, somente em 2010 foram publicados os primeiros indicadores de monitoramento do uso de antimicrobianos, utilizando a DDD, como unidade de medida (Assis et al., 2010).

Hodiernamente, o monitoramento do uso desses fármacos em nível mundial é realizado por diferentes unidades de medida. Na Europa, assim como no Brasil os bancos de dados mais expressivos utilizam a Dose Diária Definida (DDD), recomendada pela Organização Mundial da Saúde para mensurar o consumo desses fármacos. Entretanto, no início desta década o CDC, divulgou em seus manuais, a unidade dias de terapia (DOT), para elaborar indicadores de uso de antimicrobianos em hospitais dos Estados Unidos,

como alternativa para as limitações do método estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (CDC, 2011; Polk et al., 2007).

2.2.1. Unidades de Medida de Antimicrobianos

O monitoramento do uso desses medicamentos permite elaborar indicadores e fazer comparações significativas sobre a forma como estão sendo utilizados e sua relação com a multirresistência (Goldman et al., 2007; Larson et al., 2007). Na década de 1970, o Instituto Norueguês de Saúde Pública desenvolveu a DDD como ferramenta para a apresentação de estatísticas de utilização de medicamentos (WHO, 2012). Este sistema foi criado com a finalidade de estabelecer uma unidade técnica de medida, de acordo com a dose de manutenção de um dia de terapia, para a principal indicação em adultos (WHO, 2009).

Em 1996, a Organização Mundial da Saúde reconheceu a necessidade de estabelecer a DDD como padrão para estudos de utilização de medicamentos, permitindo desta forma comparações em âmbito local, nacional e internacional (WHO, 2009). A DDD é calculada por meio da seguinte fórmula:

$$DDD = \frac{A/B}{P}$$

- 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.

As doses adequadas de antimicrobianos frequentemente diferem da DDD, devido a características e necessidades individuais, como idade, peso e condições clínicas, com destaque para a insuficiência renal, que interferem nas indicações terapêuticas de cada paciente (WHO, 2004). Além disso, devem ser considerados: o perfil de resistência microbiana, a gravidade das infecções e o esquema terapêutico utilizado (Muller et al., 2006).

Em virtude dessas variações, a Organização Mundial da Saúde e alguns pesquisadores ressaltam que a DDD é considerada uma unidade de medida que não

reflete necessariamente a dose diária recomendada ou utilizada (WHO, 2012; Baño et al., 2011; Berrington et al., 2010; Flilius et al., 2005). Um estudo realizado por Agodi (2013) mostrou que a mensuração do uso desses fármacos por DDD superestimou a realidade da prática de prescrição em 53%. Outros estudos apontaram que a densidade de uso de antimicrobianos foi superestimado em aproximadamente 40%, quando utilizado o DDD (With et al., 2009).

Recentemente, centros de referência como a European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network utilizam a DDD como unidade de medida de consumo de antimicrobianos, mas pesquisadores do próprio continente europeu apontam sérias limitações nessa unidade de medida (ESAC, 2011). Além disso, a Organização Mundial da Saúde afirma que é impossível definir DDD pediátrica, pois as recomendações de dose para uso em crianças variam de acordo com idade e peso corporal (WHO, 2012). O estudo conduzido por Liem e colaboradores, por sua vez, concluiu que a DDD não pode ser aplicada em pediatria, devido à grande variação de peso corporal dessa população (Flilius et al., 2005).

Ante o exposto, a DDD demonstrou ser uma estratégia frágil e limitada para caracterizar o uso de antimicrobianos de forma fidedigna, principalmente quando se trata de pacientes tratados em UTI (WHO, 2011). Devido a essas limitações da DDD enquanto unidade de medida, surgiram outras unidades. Em 2006, Muller e colaboradores apresentaram a Dose Diária Prescrita (prescribed daily dose, DDP), que se mostrou mais eficiente por permitir calcular o uso em gramas e os dias de prescrição de antimicrobianos. Apesar da sua relevância clínica, para investigar a quantidade desses fármacos prescritos e dispensados, esta não assegurava se os antimicrobianos haviam sido administrados e não chegou a se estabelecer entre as políticas de vigilância de uso desses fármacos.

O DOT foi criado em 2007, pelo grupo de pesquisadores da Virginia University e reconhecida pelo CDC (2011), como medida de primeira escolha para expressar o uso de antimicrobianos (Polk et al., 2007). Um DOT representa o uso de um antimicrobiano em um dia; se forem utilizados dois destes fármacos no mesmo dia, são considerados dois DOT (Polk et al., 2007). Com essa unidade é possível realizar análises comparativas, definidas como benchmarking (análise comparativa), em ambiente intra-hospitalar e interhospitalar (CDC, 2012; Polk et al., 2007). Ademais, permite comparações entre adultos e crianças, por considerar os dias de uso desses fármacos independente do

tamanho e quantidade de doses utilizadas (Pakyz et al., 2009). O DOT é calculado por meio da seguinte fórmula:

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

- A= Soma total de dias de uso do(s) respectivo(s) antimicrobiano(s) utilizado(s).
- P= Pacientes-dia no período observado
- DI= Densidade de incidência

O DOT deve ser analisado como um indicador de qualidade do uso de antimicrobiano, constituindo-se em uma variável de processo e não como um resultado esperado (Layeux et al., 2010). Com isso, a partir de 2011, o CDC/NHSN recomendou que pesquisas e serviços de saúde utilizassem esta unidade de medida, para a elaboração de indicadores de uso desses fármacos, por meio de densidade de incidência por 1.000 paciente-dia.

Apesar da eficiência do DOT para mensurar o uso de antimicrobiano, permanecem os debates sobre a melhor unidade para realizar esse acompanhamento. Esta inquietude faz com que pesquisadores da área continuem a apresentar novas propostas para complementar essa unidade (Kuster et al., 2008; Polk et al., 2007; Ansari et al., 2006).

Na mesma época, surgiu outra unidade, com o objetivo de complementar a proposta estabelecida pelo CDC e foi definida como LOT. A mesma considera o período de tratamento, independente se foi estabelecida a monoterapia ou se o esquema terapêutico envolve mais de um antimicrobiano, o que caracteriza o LOT como uma perspectiva adicional à métrica DOT (Polk et al., 2011; Berrington et al., 2010). O DOT é calculado por meio da seguinte fórmula:

$$DI\ LOT = \frac{A}{P} \times 1.000$$

- A= Soma total de dias de tratamento com antimicrobianos utilizados no período.
- P= pacientes-dia no período observado.
- DI= Densidade de incidência

As diferenças entre as unidades descritas anteriormente são apresentadas abaixo:

Quadro 1- Diferenças entre as unidades de medida DDD (dose definida diária), DOT (dias de terapia) e LOT (duração da terapia).

	DDD	DOT	LOT
Dias de terapia de cada antimicrobiano	Pode subestimar ou superestimar os dias de terapia	Mensura diretamente os dias de terapia	Não calcula o uso de antimicrobiano individualmente
Duração da terapia	Não calcula	Não calcula	Calcula os dias de terapia independente da quantidade de antimicrobiano utilizado
Uso em gramas	Mensura o total em gramas	Não calcula	Não calcula

Diante as unidades de medida apresentadas para mensurar o uso de antimicrobianos, o DOT corrige lacunas apresentadas na unidade DDD por não estabelecer uma dose para realizar os cálculos de dia de terapia, o que fornece com precisão os dias de exposição, entretanto não fornece o total de uso em gramas (CDC, 2012).

Outra unidade de medida utilizada é a PDD (daily dose prescribed), que calcula os dias de terapia e fornece a dose utilizada em cada prescrição de antimicrobiano (Pakyz et al., 2009). Para estudos com esta unidade, é indicada a busca ativa diária de coleta de dados ou sistemas hospitalares com prontuários eletrônicos, que disponibilize informações dos dias de tratamento e da dose prescrita (Kuster et al., 2008).

Na prática, além da definição da unidade de medida mais adequada deve-se considerar as diferenças no perfil dos pacientes e das especialidades disponíveis em cada hospital (With et al., 2006). Além disso, cada hospital utiliza diferentes recursos de

tecnologia de informação para armazenamento de dados, que são passíveis de erros ao serem utilizados para mensurar o uso de antimicrobianos (Schwartz et al., 2011).

2.6. Busca de Dados Hospitalares

O uso de recursos de Tecnologia de Informação (hardware e software) tem facilitado significativamente a comunicação e a disponibilidade de informações pelas unidades hospitalares (CQH, 2007). Alguns estudos internacionais destacam a relevância de políticas e estratégias de informação eletrônica em saúde, devido à possibilidade de geração de novos processos e de mudanças nos modelos institucionais de gestão (Dellit et al., 2007; Fridkin et al., 1999).

Nos serviços, a disponibilização de dados eletrônicos sobre o uso de antimicrobianos favorece a realização de estudos de vigilância intra e interhospitalares (Pakyz et al., 2008). Atualmente, a maioria dos hospitais dos Estados Unidos possui informatização de dados relacionados ao paciente, laboratório, farmácia e aos custos (Inan et al., 2012).

Por outro lado, a facilidade de acessar dados hospitalares, provenientes dos setores administrativos e farmácias, muitas vezes proporciona o fornecimento de indicadores complexos, imprecisos e pouco confiáveis (Omar et al., 2012; Huxtable et al., 1999). Além do mais, muitas vezes não é possível separar os antimicrobianos de uso profilático, do terapêutico ou até mesmo saber se o medicamento dispensado da farmácia realmente foi administrado no paciente (Boucher et al., 2009).

Em um estudo realizado por Schwartz (2011), em quatro UTIs, com projetos de pesquisa apoiado pelo CDC, foi realizada a comparação da coleta manual, com a coleta eletrônica dos dados. Neste estudo, o autor considerou a busca manual do prontuário do paciente (padrão ouro para verificar os antimicrobianos que foram prescritos e administrados) e os dados eletrônicos. Os resultados evidenciaram variação de um a 17,7% entre a busca manual e os dados eletrônicos.

Neste sentido, a elaboração de indicadores fidedignos com a realidade do serviço, seja por meio da coleta de dados manual ou eletrônica, fornece diagnósticos situacionais, o que torna possível realizar comparações com outros serviços, analisar as mudanças no padrão de utilização e elaborar estratégias de uso racional de antimicrobianos. Essas ações são fundamentais para os gestores e profissionais na elaboração de políticas de

qualidade e segurança do paciente relacionadas ao uso desses fármacos em hospitais, principalmente em UTIs (CQH, 2009).

2.7. Monitoramento de Antimicrobianos no Brasil

A maioria dos estudos no país utiliza a unidade de medida DDD, que apesar de ser recomendado pela Organização Mundial de Saúde (1994), apresenta limitações para mensurar o uso de antimicrobianos, o que evidencia a necessidade de utilizar outras unidades de medida, para monitorar o uso destes fármacos (OMS, 2012; Assis et al., 2010). Desta forma, é necessário desenvolver estudos com outras unidades de medida, que representem o uso real destes fármacos e que sejam reconhecidas internacionalmente.

Outro aspecto importante associado aos estudos de monitoramento de antimicrobianos é o método escolhido para a busca de dados. No contexto brasileiro, os dados eletrônicos em serviços de saúde se destacaram em 2004, com a Política Nacional de Informação e Informática em Saúde do Governo Federal (Brasil, 2004). No entanto, a estratégia não obteve grande impacto, principalmente na região Norte e Nordeste. Este fato foi comprovado em um estudo com cinco grandes regiões do país que mapeou a tecnologia de informação em hospitais, sinalizando o desconhecimento e a falta de utilização de dados eletrônicos para elaboração de indicadores e sua utilização como suporte para as decisões (Pereira et al., 2012).

No Brasil, a maioria dos estudos de monitoramento de antimicrobianos utilizam dados eletrônicos ou consulta a prontuários para realizar a coleta de dados. Durante o levantamento bibliográfico não foram encontrados estudos com busca ativa diária para avaliar o uso desses fármacos no Brasil (Santos et al 2010; Farias, 2007). Ante o exposto, fica demonstrada a necessidade de desenvolver novas pesquisas sobre o tema no Brasil e principalmente na Região Nordeste, devido à escassez de dados disponíveis. Além do mais, este foi o primeiro estudo sobre o uso de antimicrobianos no estado de Sergipe.

2.8. Histórico da Dissertação

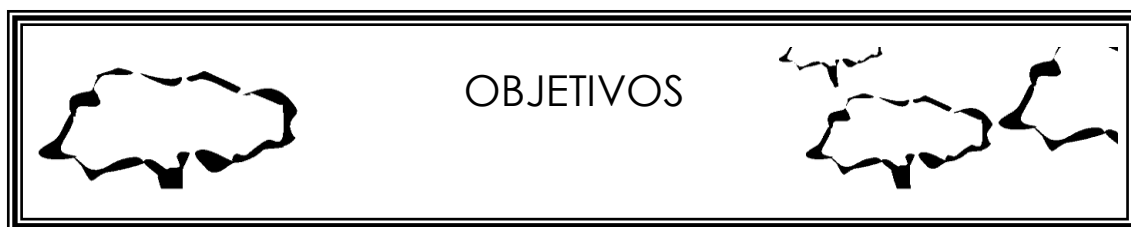
O presente estudo foi realizado no maior hospital do estado de Sergipe, considerado referência em Urgência e Emergência na Região Nordeste. Trata-se de um hospital

pertencente à Rede Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (apenas dois no Estado), sendo o que mais consome medicamentos em nível estadual.

O referido hospital possui a Gerência de Vigilância em Saúde e Controle de Infecção, que coordena além do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, a Gerência de Risco (Rede Sentinela) e a Vigilância Epidemiológica. Por meio do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar é realizada a vigilância das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde de acordo com a metodologia estabelecida pelo CDC dos Estados Unidos desde 2006. Esta metodologia foi implantada no referido hospital devido à reestruturação do serviço de infecção neste mesmo ano, diante o gerenciamento do serviço por uma infectologista que estabeleceu um sistema de busca ativa diária (padrão ouro para estudos epidemiológicos) de tais infecções e do uso de antimicrobianos em unidades de pacientes críticos. Vale destacar que o formato de coleta de dados sobre uso de antimicrobianos estabelecido no hospital em 2006, representou um caráter inovador na forma de coletar informações sobre o uso destes fármacos. Apenas em 2011, cinco anos depois do hospital em estudo ter implantado este sistema de coleta de informações sobre uso de antimicrobianos (por dia de tratamento-DOT), o CDC passou a recomendar o DOT como unidade de medida para monitorar o uso destes fármacos.

Quanto à busca ativa diária citada anteriormente, esta permanece até os dias atuais no hospital em estudo, por meio de formulários padronizados pelo serviço, que são arquivados de forma sistemática (por unidade de pacientes críticos, mês e ano). A organização do serviço desta forma favoreceu o acesso às informações destes formulários, o que permitiu alinhar a prática do controle de infecção com o desenvolvimento de estudos epidemiológicos, sendo estes fatores fundamentais para a realização deste estudo.

Diante as características do hospital, a importância do monitoramento de antimicrobianos para as políticas de controle de infecção, a disponibilidade dos dados e da atuação profissional do pesquisador (Gerente de Risco do referido hospital), junto à Gerência de Vigilância em Saúde, o estudo foi desenvolvido com o propósito de contribuir com o Programa de uso Racional de Antimicrobianos, combater a resistência microbiana e na realização de pesquisa científica com caráter inovador, que pode ser agregada às políticas de controle de infecção dos hospitais.



3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Caracterizar o padrão e tendências do uso de antimicrobianos, comparando unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de um hospital público terciário do Estado de Sergipe.

3.2. Objetivos Específicos

- Elaborar indicadores por meio da unidade de medida DOT para monitorar o uso de antimicrobianos.
- Elaborar indicadores por meio da unidade de medida LOT para monitorar o uso de antimicrobianos.



4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Delineamento do Estudo

Este é um estudo de série temporal, utilizando coleta de dados prospectiva acerca da utilização de antimicrobianos em duas UTI, Adulta (UTI-AD) e Pediátrica (UTI-PED). As informações referentes ao uso de antimicrobianos foram levantadas dos formulários individuais de coleta de dados, preenchidos pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar no método de busca ativa diária estabelecido pelo NHSN, entre junho de 2006 e julho de 2011.

4.2. Caracterização do Local de Estudo

O estudo foi realizado em um hospital público, terciário, da rede pública estadual, referência em urgência e emergência da cidade de Aracaju, capital do Estado de Sergipe. De acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde, o Hospital possui 478 leitos. Dentre estes, 65 são destinados para unidades de pacientes críticos, distribuídos em quatro setores: Unidade Intermediária de Pacientes Críticos (26); Área Amarela do Pronto Socorro (12); Unidade de Terapia Intensiva Adulta (UTI-AD, 17 leitos); Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI-PED, 10 leitos).

Para a realização do estudo foram utilizadas as informações provenientes da UTI-AD e UTI-PED. Os pacientes internados na UTI-AD são geralmente politraumatizados e grande parte deles com traumatismo crânioencefálico. Na UTI-PED são atendidas crianças acima de 30 dias de vida e frequentemente possuem diagnósticos médicos associados às neuropatias e cardiopatias, com longa permanência e fatores de risco para infecção hospitalar.

4.3. Caracterização da Coleta de dados realizada pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, seguindo a metodologia NHSN.

O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar realiza a vigilância de infecções nosocomiais, por meio de busca ativa diária segundo a metodologia NHSN (2005), definida anteriormente como NNISS (1970) (CDC, 2012). Esta metodologia é definida como referência internacional e amplamente utilizada em todo o mundo – no Brasil é a

metodologia adotada pela Anvisa desde 1995 (Brasil, 2005). As informações coletadas por meio desta busca são registradas em formulários de Vigilância de Infecção Hospitalar, de forma contínua desde junho de 2006 pela equipe do serviço que atualmente é composta por sete técnicos e dois enfermeiros.

Desta forma, são acompanhados todos os pacientes internados na UTI-PED e UTI-AD, o que permite conhecer a incidência de taxas de infecção hospitalar, sítios envolvidos, fatores de risco, patógenos hospitalares, resistência antimicrobiana e ocorrência de surtos e facilita a comparação de dados de infecções hospitalares entre hospitais, com especialidades e casos similares.

O hospital em estudo utiliza essa metodologia por meio de técnicos que coletam os dados, em busca ativa diária nas unidades de pacientes críticos, revisando os prontuários dos pacientes, registros médicos, de enfermagem e multiprofissional, além de exames laboratoriais, com ênfase em resultados de antibiogramas em diferentes sítios suspeitos de infecção hospitalar. Adicionalmente são solicitadas informações da equipe multiprofissional em caso de dúvidas durante a coleta de dados.

Cada paciente internado em UTI é acompanhado diariamente, de forma prospectiva, pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, desde o dia de admissão na UTI até a saída (alta ou óbito). Ao início de cada mês, um novo formulário é aberto para cada paciente que permanece internado, o que permite a continuidade da coleta de informações e elaboração de indicadores, que posteriormente são informados aos órgãos estaduais e federais de vigilância sanitária. Por conseguinte, mais de um formulário de acompanhamento pode ser preenchido para um mesmo paciente, a depender do tempo de permanência na unidade.

As variáveis preenchidas nos referidos formulários identificam: a unidade, a data da coleta, nome do paciente, número do prontuário, data e diagnóstico de admissão, gênero, idade, uso de dispositivos invasivos, resultados de exames laboratoriais e de cultura, diagnóstico de infecção relacionada à assistência à saúde, data de alta ou ocorrência de óbito associado ou não à infecção hospitalar, datas de início e fim do uso de cada antimicrobiano prescrito, dias de uso de antimicrobianos (também definido como antimicrobiano-dia), número de paciente-dia, total de dias de uso de ventilação mecânica (VM-dia), dias de uso de sonda vesical de demora (SVD-dia) e dias de uso de cateter venoso central (CVC-dia).

O hospital possui uma equipe de infectologistas integrada aos programas do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar. Dentre outras atividades esta equipe realiza o diagnóstico de infecção hospitalar, segundo os critérios do CDC nas metodologias NNISS/NHSN (1990) e Anvisa (1994), por meio de informações contidas nos formulários e complementadas daquelas obtidas em solicitações de interconsulta de infectologia, revisões das solicitações de antimicrobianos restritos (Programa de uso racional de antimicrobianos do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar) e vigilância de cultura bacteriana para detecção de multirresistência.

5.4. População

A população do estudo foi composta por 3.724 formulários de vigilância de infecção hospitalar mensais, de todos os pacientes internados por pelo menos 24 horas na UTI-PED e UTI-AD entre julho de 2006 e junho de 2011. Foram excluídos aqueles preenchidos de forma incompleta, sem informações para as seguintes variáveis: uso de dispositivos invasivos, infecções hospitalares, data da coleta, idade, gênero, data de admissão, desfecho (alta, óbito e óbito por infecção hospitalar) e antimicrobianos utilizados, o que totalizou cinco formulários.

O estudo apresentou viés na coleta de dados na UTI-PED, sendo que entre os meses de maio e outubro de 2007 os dados não foram coletados. Este fato ocorreu devido à mudança de endereço físico durante este tempo, para reforma deste setor do hospital.

5.5. Variáveis

O uso de antimicrobianos foi a principal variável estudada. Complementarmente foi descrita a população, as taxas de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde e de mortalidade.

4.5.1. Total de Pacientes

O total de pacientes foi obtido pela soma do total de saídas, incluindo as altas e os óbitos, durante o período do estudo e calculada a razão de formulários em relação ao número de pacientes-dia.

4.5.2. Taxas Relacionadas à Vigilância de Infecção Hospitalar

O total de pacientes-dia foi obtido pela soma das permanências de todos os pacientes internados nas UTIs e calculado para cada semestre do período de estudo.

A taxa de ocupação por leito-dia foi obtida por meio do total de paciente-dia dividida pelo total de leito-dia. Vale assinalar que em julho de 2006 a UTI-PED era composta por seis leitos, passando para oito em janeiro de 2010 e para dez em dezembro do mesmo ano, permanecendo constante até o final do estudo.

A densidade de incidência por 1.000 pacientes-dia das infecções hospitalares, a taxa global e as associadas ao uso de dispositivos invasivos, foram calculadas de acordo com a metodologia NHSN, conforme apresentado abaixo:

- **Pneumonia associada à ventilação mecânica (PNEU-VM)** = número de pneumonias em pacientes com ventilação mecânica/ total de ventilação mecânica-dia X 1.000 para cada semestre na UTI-AD e UTI-PED;
- **Infecção primária da corrente sanguínea associada ao uso de cateter venoso central (IPCS-CVC)** = número de infecções primárias da corrente sanguínea associadas ao uso de cateter venoso central/ total de cateter venoso central-dia X 1.000 para cada semestre na UTI-AD e UTI-PED;
- **Infecção do trato urinário associado ao uso de sonda vesical de demora (ITU-SVD)** = número de infecções do trato urinário associadas ao uso de sonda vesical de demora/ total de sonda vesical demora-dia X 1.000 para cada semestre na UTI-AD e UTI-PED;
- **Infecção do sítio de inserção do cateter venoso central (SIC-CVC)** = número de infecções do sítio de inserção do cateter venoso central/ total de cateter venoso central-dia X 1.000 para cada semestre na UTI-AD e UTI-PED.

4.5.3. Taxas de mortalidade

As taxas de mortalidade foram calculadas para estabelecer a mortalidade geral (por todas as causas) e a mortalidade associada à infecção hospitalar, sendo expressas em percentual, como segue:

- **Taxa de Mortalidade Geral** = número total de óbitos por todas as causas/ total de pacientes expostos x 100, em cada semestre nas UTI-AD e UTI-PED;
- **Taxa de Mortalidade por IH** = número total de óbitos por IH/ total de pacientes expostos x 100, em cada semestre nas UTI-AD e UTI-PED;
- **Taxa de Óbito Global** = total de óbito/total de pacientes x 100.

4.5.4. Frequência de Antimicrobianos Prescritos e Utilizados

Os antimicrobianos prescritos para cada paciente e registrados nos formulários de vigilância de infecção hospitalar foram estratificados por classe, de acordo com o módulo de “Uso de Antimicrobiano e Resistência” estabelecido pelo CDC (2013).

4.5.4.1. Medidas de uso de antimicrobianos - DOT e LOT

As unidades de medida DOT e LOT foram utilizadas para mensurar e analisar o uso de antimicrobianos nas duas unidades intensivas. O intervalo de tempo entre julho de 2006 e junho de 2011, foi dividido em dez semestres para avaliação da tendência temporal na utilização dos antimicrobianos individualmente e por classes.

Os DOT e LOT calculados foram expressos em números absolutos e por taxa de densidade de incidência por 1.000 pacientes-dia. As taxas de densidade de incidência de DOT, global e para cada antimicrobiano, em cada semestre para as duas UTI_(s) foi calculada tendo no numerador a somatória de DOT e no denominador a somatória de pacientes-dia de cada semestre, multiplicado por 1.000, conforme a fórmula abaixo:

- **DI-DOT por 1.000 pacientes-dia do semestre** = número total de DOT/ total de pacientes-dia do semestre x 1.000.

As taxas de densidade de incidência de LOT, global e para cada antimicrobiano, em cada semestre para as duas UTIs foi calculada tendo no numerador a somatória de LOT e no denominador a somatória de pacientes-dia de cada semestre, multiplicado por 1.000, conforme fórmula abaixo:

- **DI-LOT por 1.000 pacientes-dia do semestre** = número total de LOT/total de pacientes-dia do semestre x 1.000

4.6. Coleta de dados

As informações contidas nos formulários preenchidos pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital em estudo foram digitadas num banco de dados do software Epi-Info, versão 3.5.2, o que consistiu na etapa de coleta de dados do presente estudo. Esta etapa foi realizada entre setembro de 2011 e outubro de 2012 pelo pesquisador e mais dois técnicos (um estudante de Farmácia e um técnico do SCIH). Para esta etapa foi elaborado um protocolo (Apêndice C) e um treinamento (20 horas) para padronização do preenchimento de cada variável. O treinamento foi realizado pelo pesquisador principal, em que era explicado o significado de cada variável dos formulários do SCIH e a forma de inserção de cada uma no software Epi Info. Na ocorrência de qualquer dúvida quanto à grafia (34 formulários) e compreensão da informação (19 formulários), o pesquisador e os técnicos do SCIH foram consultados. Ao final do estudo, cinco formulários foram descartados da UTI-AD devido à ausência de informações relevantes para o estudo (três não identificaram o nome, gênero e data de admissão do paciente; outros dois não constavam o mês e o ano em que os dados foram coletados).

Durante o primeiro mês foi realizado o estudo piloto para padronização da entrada de dados, com 100 formulários que foram incluídos na amostra.

4.7. Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, em nove de novembro de 2012 por meio do parecer nº 143.965 e CAAE nº 07384912.2.0000.0058 (Anexo B). Foi solicitada e aceita a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por ser um estudo que impossibilita o contato com os pacientes ou seus representantes. Ainda foi assumida a condição de não

haver identificação dos pacientes em publicações e sigilo profissional dos dados coletados.

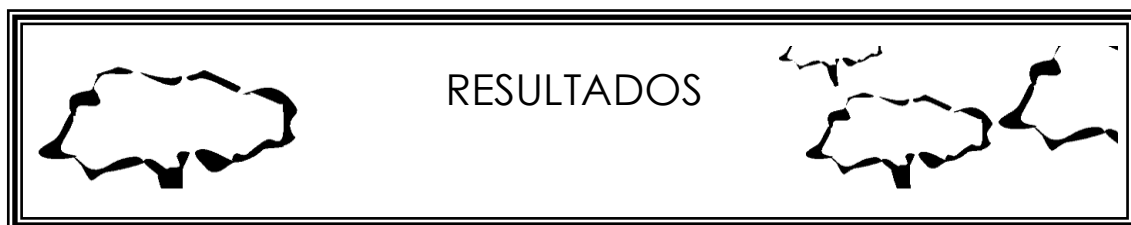
4.8. Análise Estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequências e expressas em percentual; o teste do qui-quadrado foi aplicado para estudar diferenças entre estas. Para as variáveis quantitativas discretas e contínuas foram calculadas a média e desvios-padrão correspondentes.

O teste de regressão linear, feito no Excel 2010 foi realizado para identificar tendências temporais de uso de antimicrobiano em DOT e LOT ao longo dos dez semestres. Para identificar diferenças no padrão de uso dos respectivos fármacos entre as duas unidades intensivas foi utilizado o Teste de Mann-Whitney.

O teste de correlação de Pearson foi aplicado para observar a correlação entre o uso de antimicrobianos mensurado por DI-DOT e a mortalidade geral.

As análises estatísticas foram realizadas no Programa Epi-Info 3.5.2, Microsoft Excel 2010 e BioCalc para iphone.



5. RESULTADOS

5.1. Caracterização dos pacientes da UTI-PED e UTI-AD

Das duas unidades intensivas juntas foram analisados 3.724 formulários que representaram 2.222 pacientes, totalizando 39.860 pacientes-dia no período de dez semestres. As características da UTI-PED e UTI-AD, estão apresentadas na Tabela 01, abaixo.

Tabela 01- Caracterização geral das unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

Características analisadas	UTI-PED	UTI-AD
Formulários Analisados	1.149	2.575
Idade (Média)	3,2	39,3
Gênero Masculino	57%	69%
Total de Pacientes	593 (30,8%)	1.629 (69,25%)
Total de Pacientes-dia	11.052	28.808
Permanência Média	18,6	17,7
Total de leitos disponíveis	10*	17
Razão de formulário por paciente	1,94	1,58

* Em 2006 a UTI-PED possuía seis leitos, em 2007 sete leitos, em 2008 oito leitos e em 2010 chegou aos atuais dez leitos.

Nos dez semestres analisados foram notificados 1.640 episódios de infecções relacionadas à assistência à saúde nas duas unidades intensivas, 1.253 na UTI-AD e 387 na UTI-PED. Proporcionalmente, a infecção mais frequente na UTI-AD foi a pneumonia associada à ventilação mecânica (PNEU-VM) e na UTI-PED foi a Infecção primária da corrente sanguínea associado ao uso de cateter venoso central (IPCSL-CVC).

As densidades de incidência relacionadas aos dispositivos invasivos de cada unidade intensiva estão apresentadas na Tabela 02, acompanhadas dos valores referenciais registrados pelo NHSN e pela Vigilância Epidemiológica de São Paulo.

Tabela 02- Distribuição percentual das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

IRAS	UTI-PED % (n)	UTI-AD % (n)
Pneumonia associada a VM	27,4 (106)	43 (540)
Infecção Primária da Corrente Sanguínea associada a CVC	30,5 (118)	18 (226)
Infecção Trato Urinário associada a -SVD	13,2 (51)	17,4 (218)
Infecção do Sítio de Inserção do CVC	10,8 (42)	11,3 (141)
Outras	18,1 (70)	10,3 (128)
Total	100 (387)	100 (1.253)

Legenda: IRAS= Infecções relacionadas à assistência à saúde; VM = ventilação mecânica; CVC = cateter venoso central; SVD = sonda vesical de demora.

Durante os cinco anos de estudo foram notificados 1.640 episódios de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) nas duas unidades intensivas, 387 na UTI-PED e 1.253 na UTI-AD, o que resultou a taxa de densidade de incidência global de 35 na UTI-PED e 43,6 IRAS/1.000 pacientes-dia na UTI-AD. Proporcionalmente, a topografia mais frequente na UTI-PED foi a IPCS-CVC com 30,5% e na UTI-AD a respiratória (PNEU-VM), conforme apresentado na Tabela 02. As diferenças entre as proporções encontradas para as principais topografias de IRAS nas duas unidades intensivas foram significantes (qui-quadrado: 9.519; valor $p = 0,04936$), ou seja, o tipo e topografia de infecção foram diferentes entre as UTIs.

Na UTI-PED, a taxa de mortalidade global nos cinco anos foi de 38% (214 óbitos) com variação de 18% a 68%; a mortalidade associada à infecção hospitalar foi de 9,6% (57 óbitos), com variação de dois a 19%. A taxa de mortalidade global na UTI-AD foi de

33% (543 óbitos), com variação de 26 a 38%; a mortalidade associada à infecção hospitalar foi de 11% (190 óbitos), com variação de um a 16%. As relações entre as mortalidades nas duas unidades são mostradas na Figura 01.

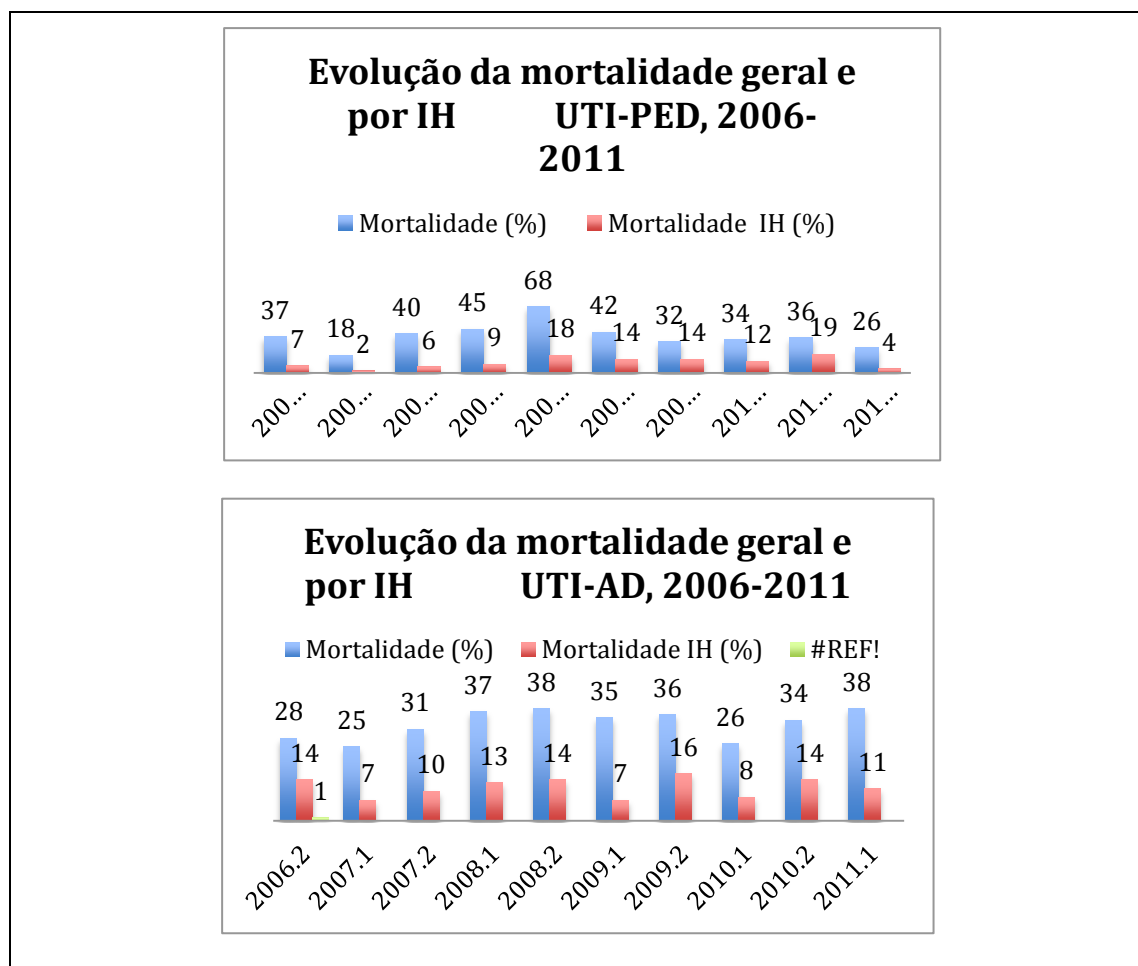


Figura 1- Comparação das taxas de mortalidade semestral geral e causadas por infecções hospitalares nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

Não foi demonstrada correlação na UTI-AD entre o uso de antimicrobianos por DI-DOT e mortalidade geral (Pearson $r = -0,062$), ou com a mortalidade por IH (Pearson $= -0,13$); o mesmo ocorreu com o DI-LOT (Pearson $= r-0,246$; $r-0,25$, respectivamente). Na UTI-PED os resultados foram parecidos. Uma única correlação negativa moderada foi registrada entre uso de antimicrobianos em DI-LOT e mortalidade por IH (Pearson $= r - 0,4471$).

5.2. Análise evolutiva da utilização de Antimicrobianos

Nas duas unidades foram utilizados 31 diferentes antimicrobianos, classificados como antibacterianos, antifúngicos, antivirais e tuberculostáticos. Os fármacos pouco utilizados (uso de DOT por 1.000 pacientes-dia menor que 1% nas duas unidades), foram agrupados como “outros” (Tabela 03). Os percentuais de uso de antimicrobianos por classes diferiram significativamente nas unidades intensivas adulta e pediátrica, quando comparados pelo teste do qui-quadrado ($p < 0,013$).

Tabela 03- Distribuição (%) das classes de antimicrobianos utilizados nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

Classes de Antimicrobianos	ANTIMICROBIANOS	UTI-PED (%)	UTI-AD (%)
Aminoglicosídeos	Amicacina, Gentamicina, Tobramicina	4,0	2,0
Antifúngicos	Anfotericina B, Anfotericina B Lipossomal, Caspofungina, Fluconazol, Voriconazol	10,6	4,3
Cefalosporinas 1º geração	Cefalotina	3,8	3,0
Cefalosporinas 3º geração	Ceftriaxona, Cefotaxima	12,0	15,3
Cefalosporinas 4ª geração	Cefepime	18,8	14,0
Fluorquinolonas	Ciprofloxacina, Levofloxacina	0,4	2,7
Lincosamidas	Clindamicina	3,0	11,5
Carbapenêmicos	Meropenem, Imipenem, Ertapenem	14,3	19,6
Beta-lactâmicos penicilina resistentes	Oxacilina	4,3	0,3
Glicopeptídeos	Vancomicina, Teicoplanina	18,6	14,0
Polimixinas	Polimixina	0,5	2,6
Sultamicilinas	Sultamicilina	1,51	1,5
Imidazólicos	Metronidazol	3,5	5,4
Outros	Aciclovir (Nucleosídeos); Azitromicina (Macrolídeos); Linezolida (Oxazolidinonas); piperaciclina, penicilina G benzatina (penicilinas); rifampicina, pirazinamida(tuberlostáticos)	4,5	3,6
Total		100	100

$X^2 p < 0,013$

Na UTI-PED os pacientes utilizaram pelo menos um antimicrobiano em 86% dos dias de internamento, na UTI-AD em 83,9% dos dias. Nas duas unidades o esquema terapêutico mais prescrito foi com dois antimicrobianos, seguido da monoterapia e do esquema de tratamento com três antimicrobianos, o que demonstra uma equivalência do LOT utilizado, apesar do uso destes fármacos ser mais intenso na UTI-PED (Tabela 04).

Tabela 04- Distribuição (%) do LOT nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

Antimicrobianos Utilizados	UTI-PED (%)	UTI-AD (%)
Zero	7,3	6,0
Um	24,9	28,9
Dois	31,7	29,7
Três	20,3	16,6
Quatro	9,7	9,2
mais de quatro	6,1	9,6
Total	100	100

5.3. Análise do padrão e tendência de utilização dos antimicrobianos pelas unidades de medida DOT e LOT

A comparação do uso global de todos os antimicrobianos na UTI-PED e UTI-AD nos dez semestres revelou diferenças significantes quando confrontadas as medianas de DOT (Teste de Mann-Whitney com $p=0,011$) e a razão DOT/LOT; as medianas de LOT não diferiram ($p=0,340$), sendo que na UTI-PED o uso foi mais elevado quando comparado com a UTI-AD (Tabela 05).

Tabela 05- Comparação das medianas de DI-DOT e DI-LOT para todos os antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

Semestres/medidas		2006- Sem2	2007- Sem1	2007- Sem2	2008- Sem1	2008- Sem2	2009- Sem1	2009- Sem2	2010- Sem1	2010- Sem2	2011- Sem1	Estatística descritiva	Teste de Mann- Whitney
DI-DOT/1.000 pacientes-dia	UTI- AD	943	1351	1438	1252	1365	1379	1463	1418	1432	1403	Mediana=1379 Var (943-1463)	p=0,011*
	UTI- PED	1367	1596	1663	1488	1565	1519	1329	1532	1659	1668	Mediana=1548,5 Var (1329-1668)	
DI-LOT/1.000 pacientes-dia	UTI- AD	611	961	911	803	838	840	888	892	847	841	Mediana=844 Var (611-961)	p=0,340
	UTI- PED	781	953	963	887	869	891	810	912	927	922	Mediana=901,5 Var (781-963)	
Razão DOT/LOT	UTI- AD	1,54	1,40	1,58	1,56	1,63	1,64	1,65	1,59	1,69	1,67	Mediana=1,59 Var (1,4-1,69)	p=0,001*
	UTI- PED	1,75	1,67	1,73	1,68	1,80	1,70	1,64	1,68	1,79	1,81	Mediana=1,70 Var (1,64-1,81)	

Legenda: UTI-PED= unidade de terapia intensiva; UTI-AD= unidade de terapia intensiva adulto; DI=densidade de incidência.

* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$

A análise da tendência linear temporal da utilização dos antimicrobianos nos dez semestres por DI-DOT nas duas UTIs pode ser observada na Figura 02. Na UTI-AD observou-se uma tendência discreta de crescimento no uso avaliado pelo DOT, ficando estável na UTI-PED (Figura 02).

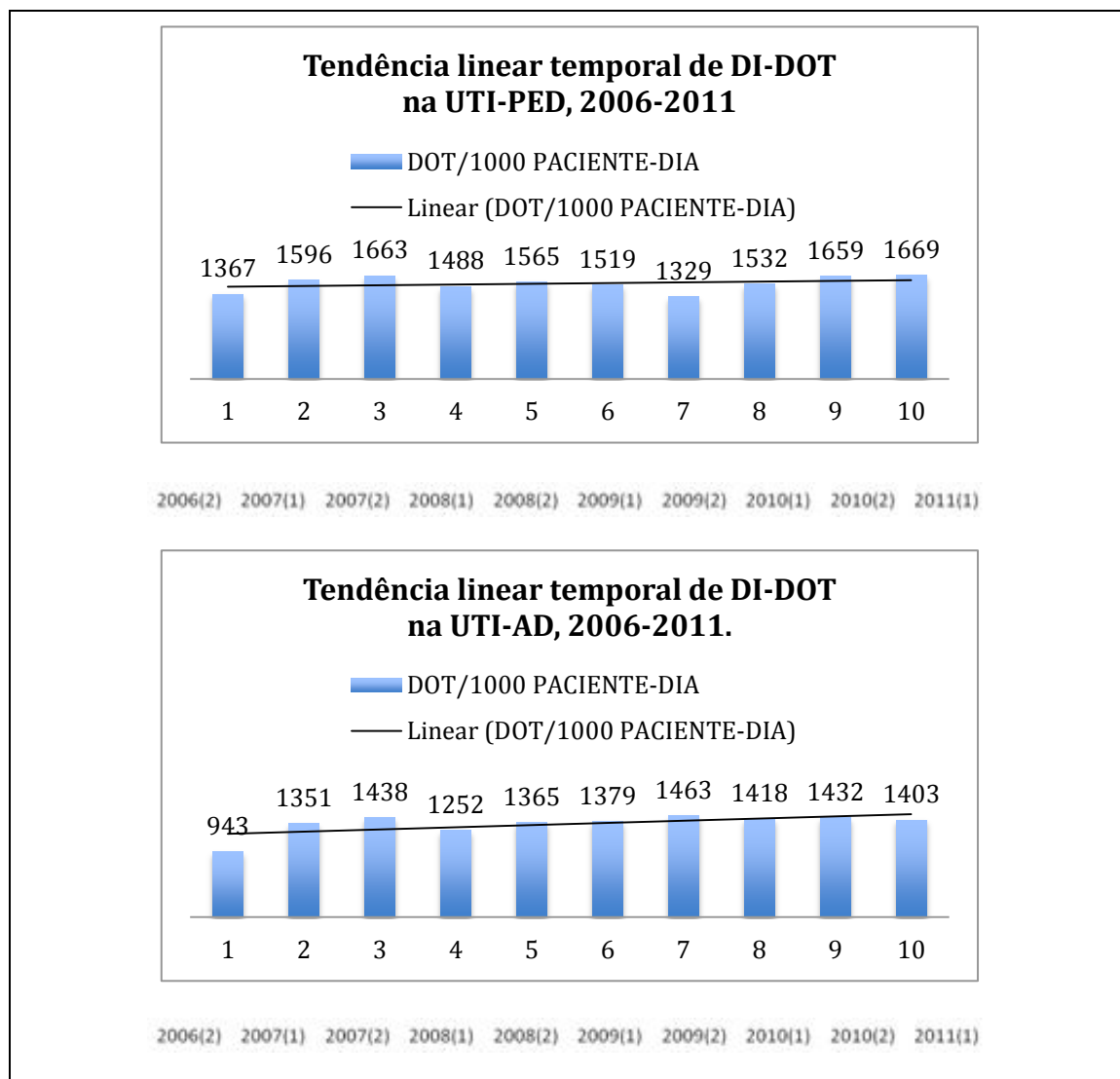


Figura 02- Tendência linear temporal semestral da DI-DOT nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe. Legenda: DOT= dias de terapia; DI=densidade de incidência.

A análise da tendência linear temporal da utilização dos antimicrobianos nos dez semestres por DI-LOT nas duas UTIs pode ser observada na Figura 03. Na UTI-PED e UTI-AD houve estabilidade na DI-LOT (Figura 3).

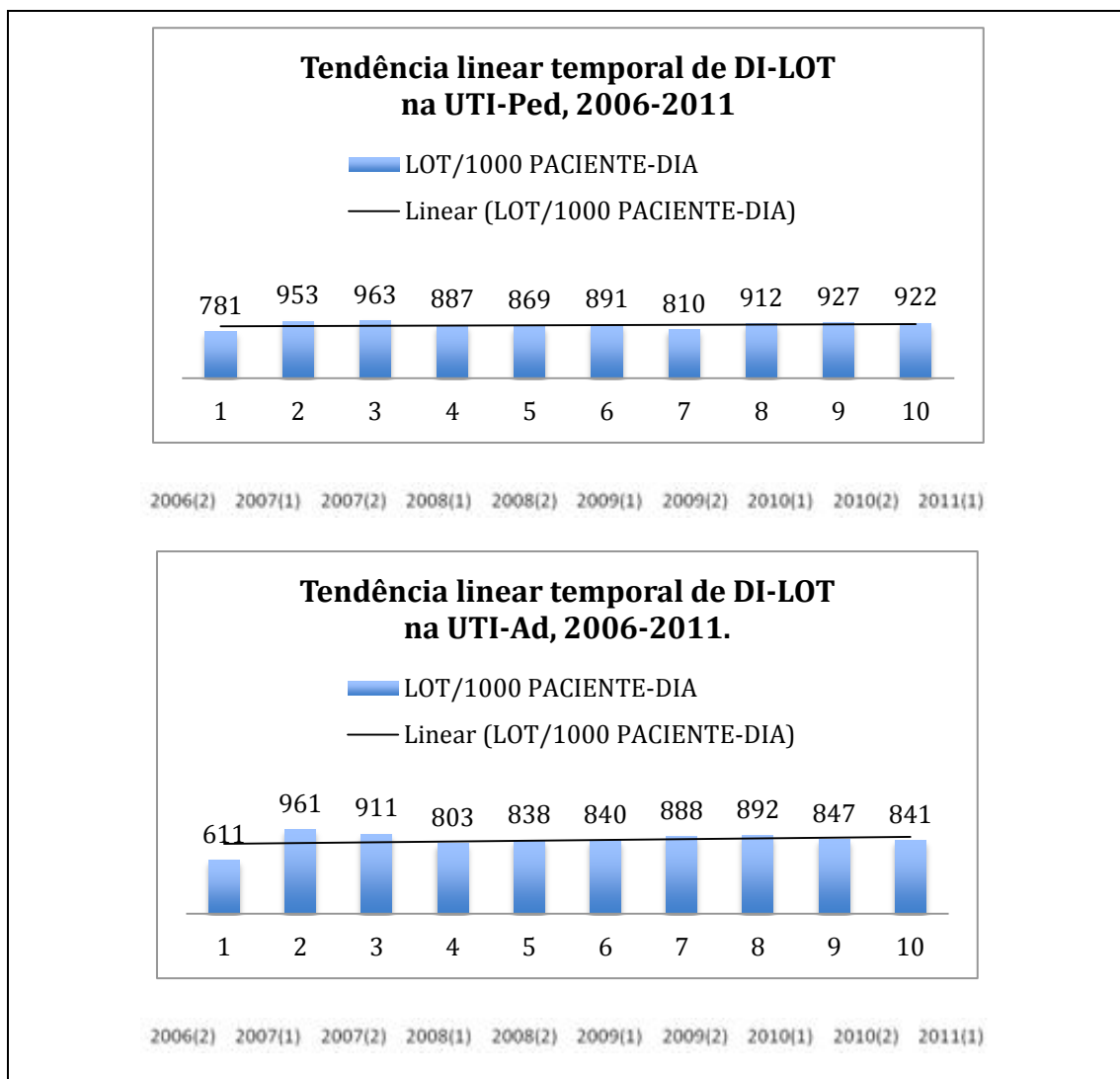


Figura 03- Tendência linear temporal semestral da DI-LOT nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe. Legenda: LOT= duração da terapia; DI=densidade de incidência.

A análise individualizada dos tipos de antimicrobianos mais utilizados (em DOT) nas duas UTIs revelou diferenças importantes: na UTI-AD os antibióticos mais usados foram os carbapenêmicos, na UTI-PED foi o cefepime, uma cefalosporina de quarta geração. O segundo lugar também foi ocupado por diferentes antimicrobianos,

ceftriaxone na UTI-AD e glicopeptídeos na UTI-PED. Houve coincidência apenas na quinta posição ocupada pelos antifúngicos nas duas unidades (Figura 04)

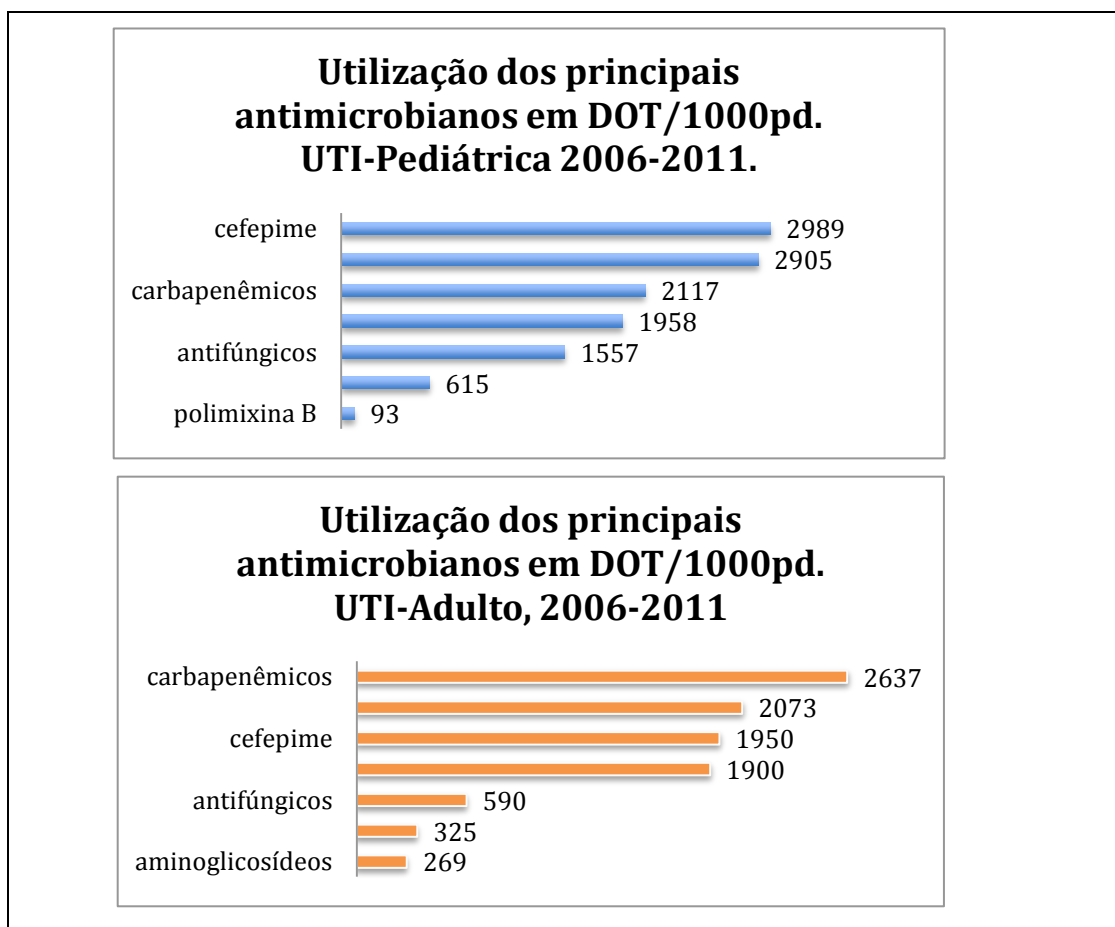


Figura 04- Utilização dos principais antimicrobianos, em DI-DOT/1.000 paciente-dia, nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe. Legenda: DI=densidade de incidência; DOT=dias de terapia

As diferenças entre as duas unidades intensivas foram avaliadas em relação aos principais antimicrobianos pelo Teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Apenas a ceftriaxona e os carbapenêmicos foram utilizados de forma semelhante nas duas unidades, com medianas de DOT_(s) próximas ($p > 0,05$). Os demais antimicrobianos tiveram uso diferente nas duas unidades ($p < 0,05$) (Tabela 6).

Tabela 06- Análise comparativa (Mann-Whitney) das diferenças no uso de antimicrobianos (DI-DOT) nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

Antimicrobianos	UTI-AD		UTI-PED		Teste Mann-Whitney U valor p (two-tailed)
	mediana DOT	Varição DOT	mediana DOT	Varição DOT	
ceftriaxone	213	122-261	164	140-323	p<0,222
cefepime	195	161-294	270	221-440	p<0,001*
carbapenêmicos	279	160-294	209	41-301	p<0,222
glicopeptídeos	180	87-285	305	210-355	p<0,006*
antifúngicos	56	29-91	146	62-234	p<0,002*
aminoglicosídeos	19	11 a 39	56	18-129	p<0,004*
polimixina B	22	0-76	0	0-52	p<0,0005*
clindamicina	175	75-211	43	16-73	p<0,0005*
ciprofloxacina	32	24-49	7	0-39	p<0,011*

Legenda: DI-DOT= densidade de incidência de duração da terapia

*= diferença estatisticamente significativa, p<0,05

A análise de tendência por regressão linear para os antimicrobianos mais utilizados nas duas unidades intensivas revelou que na UTI-PED a ceftriaxona e o cefepime apresentaram tendência de queda discreta e os carbapenêmicos, antifúngicos, aminoglicosídeos e polimixina B tiveram crescimento expressivo, com os glicopeptídeos mantendo-se estáveis. A maior tendência de crescimento foi observada para os antifúngicos, cuja mediana dos primeiros cinco semestres passou de 80 DOT/1.000 por paciente-dia para 209 DOT/1.000 pacientes-dia nos últimos cinco semestres, um aumento de quase três vezes (Figura 05).

Na UTI-AD apenas o cefepime apresentou queda na utilização (mediana de DI-DOT caiu de 206 para 165 entre a primeira e a segunda metade do estudo), todos os outros registraram crescimento, o mais expressivo para a polimixina B, que aumentou sete vezes (de cinco para 38 DI-DOT) (Figura 6).

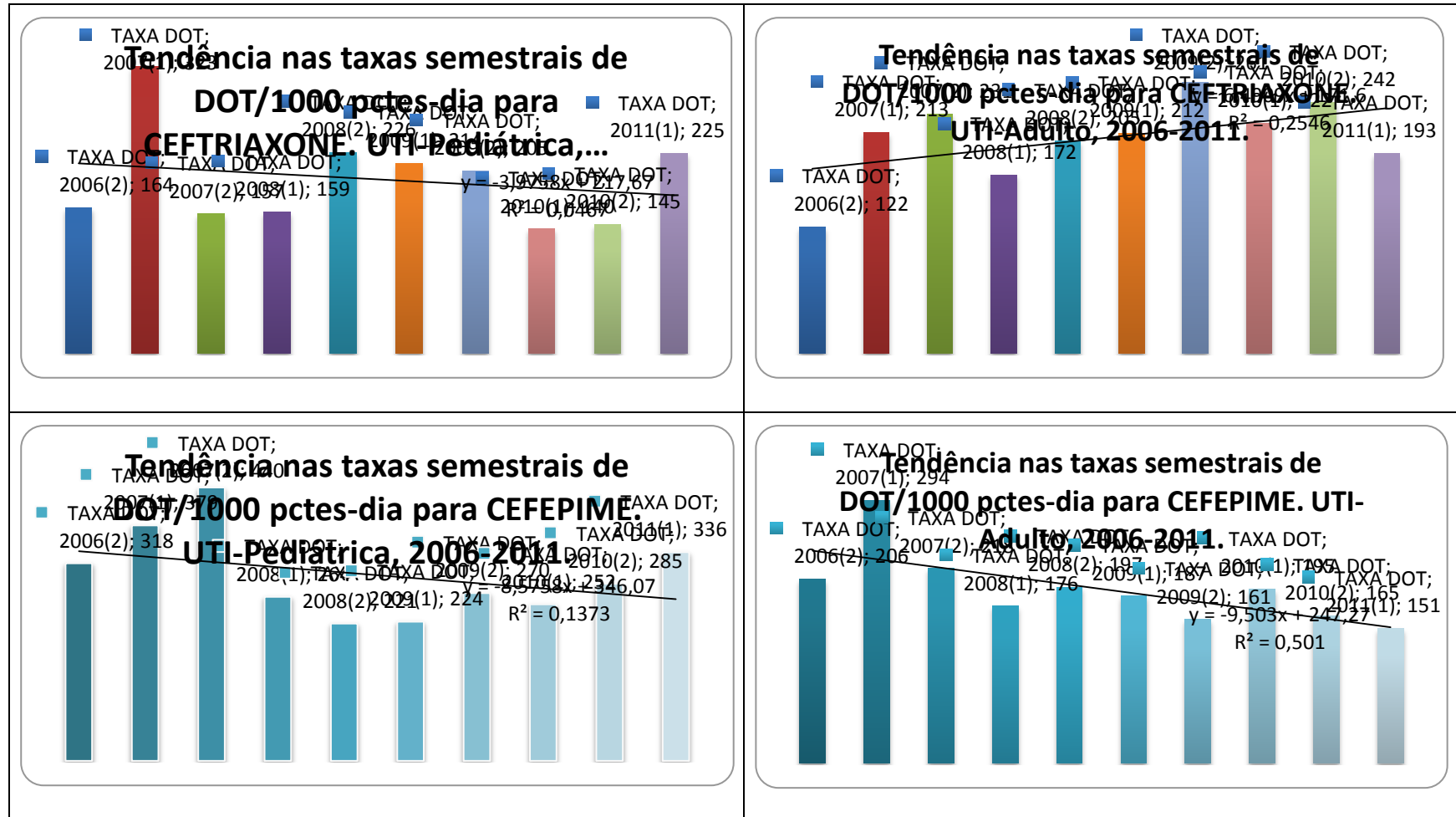


Figura 05 - Análise evolutiva das tendências de utilização de ceftriaxone e cefepime (cefalosporinas de 3ª e 4ª geração), em DI-DOT/1.000 pacientes-dia, nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe. Legenda: DOT= dias de terapia; DI= densidade incidência

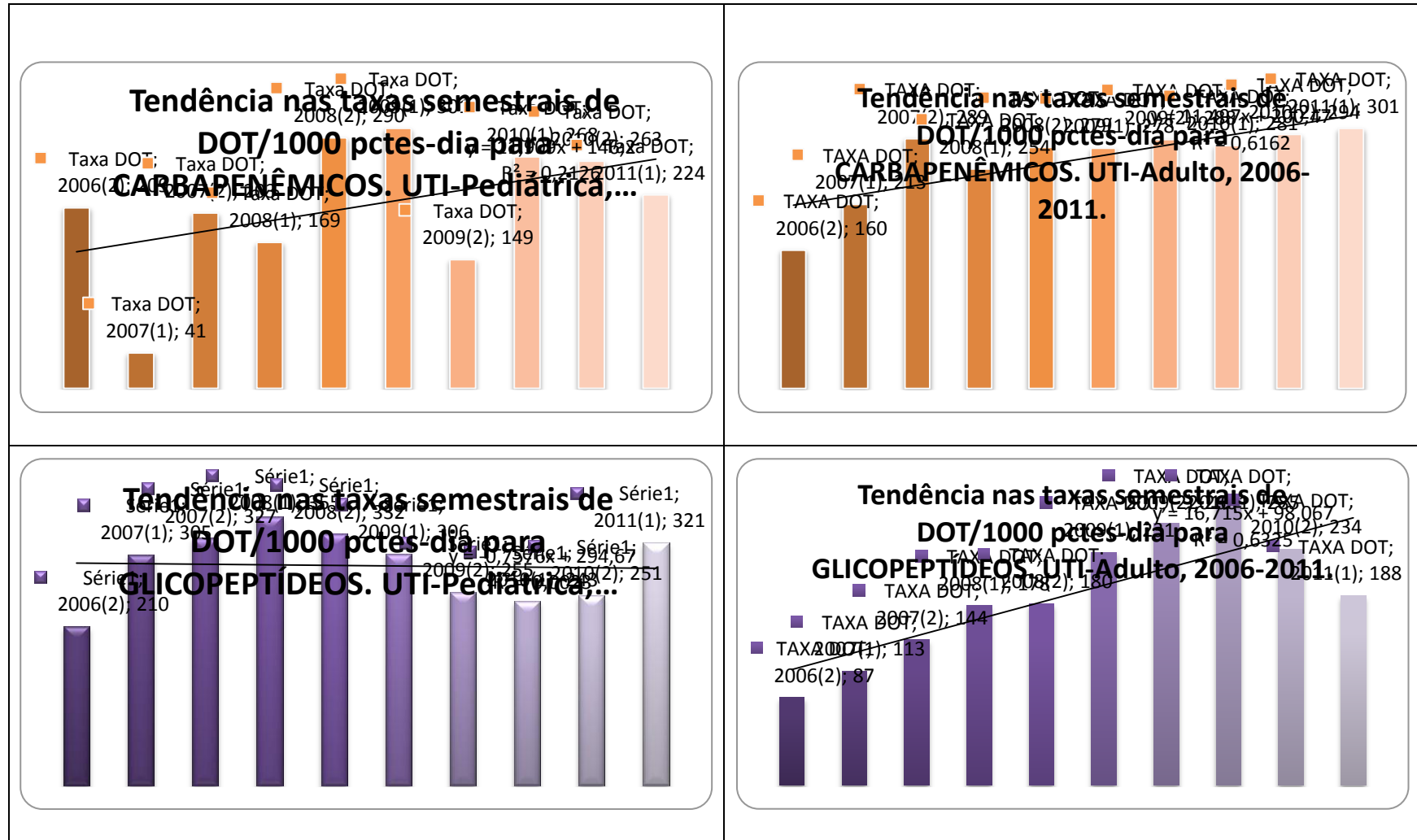


Figura 06 - Análise evolutiva das tendências de utilização dos glicopeptídeos e carbapenêmicos, em DI-DOT/1.000 pacientes-dia, nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe. Legenda: DOT= dias de terapia; DI= densidade incidência

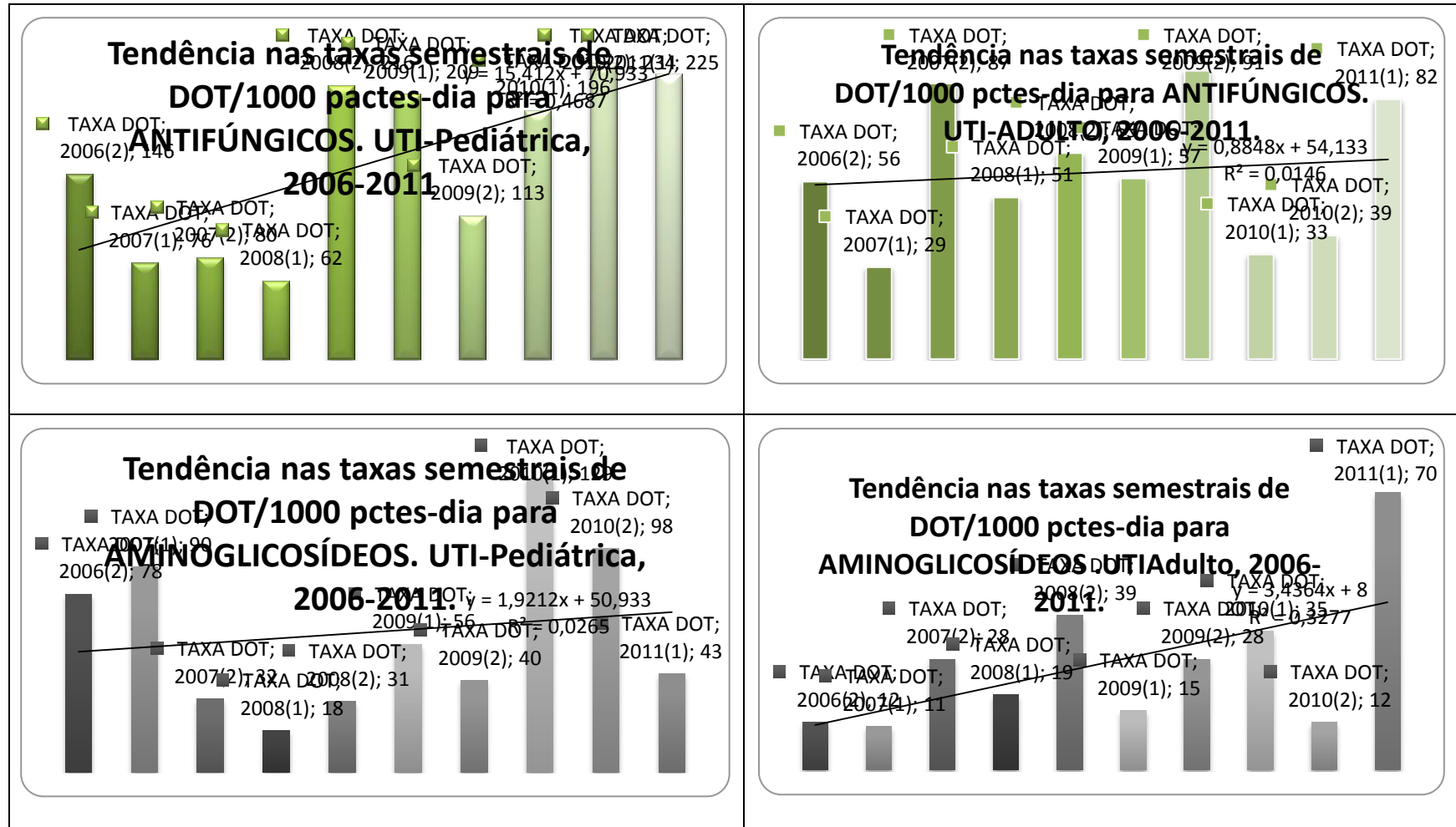


Figura 07 - Análise evolutiva das tendências de utilização de antifúngicos e aminoglicosídeos, em DI-DOT/1.000 pacientes-dia, nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe. Legenda: DOT= dias de terapia; DI= densidade incidência

A observação da tendência de uso de antimicrobianos comparando as duas unidades intensivas revelou comportamento oposto de uso apenas para a ceftriaxona, com queda na UTI-PED e crescimento na UTI-AD. O uso de glicopeptídeos permaneceu estável na UTI-PED com crescimento na UTI-AD (Figura 6). Para os aminoglicosídeos houve crescimento nas duas unidades, com aumento discreto na UTI-PED e expressivo na UTI-AD, acontecendo o inverso para os antifúngicos (Figura 07).



6. DISCUSSÃO

O presente estudo visou retratar a tendência de uso de antimicrobianos, bem como das características gerais dos pacientes hospitalizados, contribuindo desta forma para o aprimoramento do controle desses medicamentos em unidades de terapia intensiva.

Em relação aos resultados apresentados, na UTI-AD, houve o predomínio do gênero masculino, com média de idade relativamente baixa. Em outros trabalhos realizados em hospitais de trauma, foram evidenciados dados semelhantes. No estudo desenvolvido por Evans e colaboradores (2010), em um hospital com características similares de atendimento, nos Estados Unidos, evidenciaram que 63% dos pacientes eram do gênero masculino, com idade média de 43 anos. Em outro trabalho nacional realizado em um hospital de trauma, envolvendo crianças e adultos, mostrou que 78% dos pacientes eram homens, com média de idade entre 20 e 39 anos (Wulkan et al., 2005). A predominância dos dados apresentados entre pacientes adultos está associada ao perfil dos pacientes do hospital em que o estudo foi realizado, com atendimento referencial de politraumatizados e à maior exposição desta população aos traumas ocasionados por acidentes de trabalho, armas e acidentes automobilísticos, o que evidencia a necessidade de maior atenção às condições de segurança no trabalho e ações educativas e punitivas de trânsito, além do mais percebe-se a necessidade do desenvolvimento de novos estudos para investigar estas causas, envolvendo a população de adultos jovens em hospitais de urgência e emergência.

Em relação às topografias de infecção relacionada à assistência à saúde, as principais estão associadas ao uso de dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateter venoso central e sonda vesical de demora) e requer a vigilância permanente pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (Brasil, 1998). Neste estudo as taxas de infecção relacionadas à assistência à saúde foram mais elevadas que as taxas nacionais (Assis et al., 2010). Também percebeu-se que as mesmas foram superiores às taxas encontradas em países desenvolvidos, como Estados Unidos e da Europa (Agodi et al., 2013; Cherifi et al., 2013; Leistner et al., 2013).

As UTIs são os setores com maior consumo de antimicrobianos, devido às condições críticas de saúde dos pacientes, submetidos a diversos procedimentos médicos e com sistema imune comprometido (Gastmeier et al., 2006). Estes pacientes

têm de cinco a dez vezes mais probabilidades de contrair infecções, o que representa cerca de 20% do total das infecções hospitalares, o que demanda a utilização de antimicrobianos mais potentes, onerando os custos da assistência à saúde (Goldman et al., 2007; Larson et al., 2007).

A partir dos dados obtidos fica evidenciada a necessidade do serviço continuar investigando quais são os principais fatores relacionados à incidência de infecções e adotar medidas de prevenção, dentre as quais se destacam as campanhas de higienização das mãos (principal procedimento para prevenir infecções), inserção de dispositivos invasivos, medidas de precaução contra transmissão de microrganismos, combate à multirresistência, etc. Estes dados evidenciam a relevância de investigar como estes procedimentos são realizados na respectiva instituição e a disponibilidade de protocolos e treinamentos e com isso evidenciar estratégias de intervenção em estudos posteriores.

Quanto às taxas de mortalidade, as mesmas foram superiores na UTI-AD quando comparado com a UTI-PED e os dados deste estudo foram superiores aos referenciais internacionais, que reportam taxa de mortalidade entre 8% e 15% (Montravers et al., 2011, Graf et al., 2008, Grohskopf et al., 2005). Em parte a referida taxa mais elevada neste estudo pode estar relacionada com a diferença do perfil do hospital em estudo (referência regional em trauma e urgência e emergência). Logo, deve-se considerar além da UTI, as condições clínicas destes pacientes em diferentes serviços de saúde. Entretanto, parte desta mortalidade está associada às infecções, o que reforça a necessidade de estabelecer ações de combate a estas, principalmente relacionadas aos microrganismos multirresistentes.

Os dados relacionados à intensidade do uso de antimicrobianos entre os pacientes de UTI-AD foi similar ao apresentado em outra pesquisa. No estudo desenvolvido por Caneloro e colaboradores (2012) foram encontrados dados similares, com 1.368,5 DOT/1.000 paciente-dia, o que evidencia um consumo elevado desses fármacos em UTI, quando comparado com estudos que analisaram dados gerais do hospital, como o de Pakys et al. 2008, que desenvolveu um estudo em hospitais universitários nos Estados Unidos e evidenciou taxa global de 855 DOT/1.000 paciente-dia. Por conseguinte, percebe-se o uso mais elevado em UTI e a relevância de programas de uso racional de antimicrobianos.

Em relação à outra unidade de medida utilizada (LOT), de forma geral, observou-se que a razão de esquemas terapêuticos utilizados foram inferiores a dois antimicrobianos nas duas unidades, com taxas mais elevadas na unidade pediátrica

quando comparado com a unidade de adultos. O único estudo identificado na literatura com esta definição (LOT) foi realizado nos Estados Unidos, por Polk e colaboradores (2011) com 70 hospitais, envolvendo pacientes adultos, distinguindo o uso desses medicamentos por especialidades clínicas e percebe-se que a razão de LOT em relação ao DOT aumenta de acordo com a complexidade do quadro clínico. Tanto o LOT quanto o DOT, apresentaram valores inferiores aos dados deste estudo, o que seria esperado, devido ao uso mais elevado em pacientes de UTI. Estes dados evidenciam que o uso de antimicrobianos aumenta de acordo com condições clínicas mais complexas.

Em ambas as unidades, durante o estudo houve uso superior a 80% de antimicrobianos nas UTI, quando comparado com dados gerais do hospital. Na UTI-PED, o uso foi mais elevado, sendo que este dado corrobora com outro estudo americano, elaborado por Pakys e colaboradores (2009), que menciona o uso mais elevado em pacientes pediátricos de 91 hospitais. Em parte, este fato está associado ao período de tratamento mais prolongado na unidade pediátrica, que por seguinte ocasiona uso mais elevado de antimicrobianos.

Em um estudo espanhol em UTI-AD, apontou taxa de uso de 62% de uso de antimicrobianos (Ulldemolins al., 2010). Em outros estudos nacionais realizados em UTI-AD, Carneiro (2006) apontou o percentual de 73% de uso e Lima e colaboradores (2007) evidenciaram que todos os pacientes receberam algum tipo de agente anti-infeccioso, enquanto estiveram internados. Tais dados salientam o uso mais elevado em nível nacional quando comparado com estudos internacionais (Parkys et al., 2009; Grohskopf et al., 2005). Diante disso, é fundamental investir em políticas de promoção do uso racional de antimicrobianos, principalmente por meio da sensibilização e capacitação dos prescritores.

O presente estudo demonstrou predominância do uso de antibacterianos, em relação aos antifúngicos, com resultados superiores aos encontrados por Candeloro e colaboradores (2012), que desenvolveram uma pesquisa em UTI-AD, utilizando a unidade de medida DOT. Os dados demonstraram que 94% dos antimicrobianos eram antibacterianos e 6% de antifúngicos, o que aponta a predominância de infecções bacterianas em UTI. Vale ressaltar que entre os pacientes pediátricos o uso de antifúngicos foi maior, o que sugere a incidência de infecções fúngicas mais elevada nestes pacientes. Logo, entre os pacientes pediátricos a prescrição e uso destes fármacos requer maior atenção no desenvolvimento de novos estudos.

De acordo com os resultados apresentados, percebe-se a mudança significativa do uso de antimicrobianos ao longo do tempo. Esta mudança pode estar associada às seguintes variáveis: uso indevido, aumento da frequência de infecção hospitalar e padrão de resistência. Entretanto, essas variáveis são de difícil controle em estudos temporais, o que dificulta definir a influência de cada uma nos resultados apresentados. Para realizar este controle, os trabalhos prospectivos são mais indicados, por permitirem observar a justificativa do uso desses medicamentos, o que possibilita avaliar se estes fármacos foram utilizados de forma racional e realizar ações de intervenção para otimizar a prescrição dos mesmos (Candeloro et al. 2012).

Em relação à densidade de uso de antimicrobianos, o mesmo foi mais elevado entre pacientes pediátricos, quando comparado com pacientes adultos. Tais dados foram divergentes dos resultados encontrados por Pakys e colaboradores (2009), em um estudo retrospectivo de seis anos, que envolveu 20 centros de saúde dos Estados Unidos, incluindo pacientes pediátricos e adultos. Estes autores mostraram que o uso destes fármacos em pacientes pediátricos ficou entre 194 e 551 antimicrobianos por 1.000 pacientes-dia, com dados inferiores entre adultos, com uso de 153 e 855 antimicrobianos por 1.000 pacientes-dia. Apesar do uso mais elevado entre pacientes pediátricos, houve um discreto ao longo do tempo, enquanto na UTI-AD, houve aumento considerável ao analisar os dez semestres. Estes dados demonstram que entre os pacientes pediátricos o uso desses fármacos é mais elevado, o que ocasiona uma maior exposição ao desenvolvimento de microrganismos multirresistentes.

Dentre os antimicrobianos mais utilizados, a predominância dos beta-lactâmicos (com destaque para as cefalosporinas), assemelha-se com os resultados de outros estudos (Polk et al., 2007, Polk et al., 2011). Na UTI-PED outros antimicrobianos com uso elevado foram os glicopeptídeos e antifúngicos e quanto à UTI-AD, os resultados se assemelharam com as cefalosporinas, seguido dos glicopeptídeos e carbapenêmicos. Estes dados apresentaram relativa semelhança com outros estudos desenvolvidos em UTI (Candeloro et al., 2012; Kuster et al., 2008). Os dados sugerem que o uso de antimicrobianos de amplo espectro foi a maior parte das terapêuticas realizadas, muitas vezes adotado no tratamento empírico, que nem sempre representa a terapêutica adequada. Para verificar se esses medicamentos foram prescritos de forma indevida ou excessiva, são necessários estudos que avaliem se a indicação de uso foi adequada de acordo com os sinais e sintomas clínicos e principalmente por meio de resultados de antibiogramas.

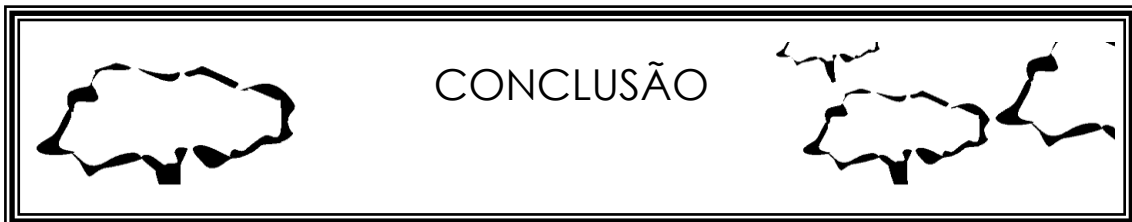
A prevalência do uso desses fármacos foi semelhante a outros estudos em UTI, em que as cefalosporinas e glicopeptídeos surgem como as mais utilizadas em unidade pediatria e de adulto, tanto em dados gerais dos hospitais, quanto em unidades críticas (Candeloro et al., 2012; Pakys et al., 2009; Polk et al., 2007). O cefepime foi o único antimicrobiano que não teve crescimento de uso na UTI-AD, caindo na UTI-PED junto com o ceftriaxone. Ao avaliar somente a UTI-AD, os dados deste estudo corroboram com outras pesquisas. Segundo Curcio e colaboradores (2011), o uso de antimicrobianos predispõe as infecções resistentes, sendo que os carbapenêmicos foram os antibacterianos mais prescritos nas UTIs América Latina, seguido por vancomicina, piperacilina-tazobactam e cefalosporinas. O estudo nacional realizado por Carneiro (2006) constatou que os antimicrobianos mais utilizados foram as cefalosporinas de terceira e quarta geração, seguido de carbapenêmico, glicopeptídeos. Parte do uso elevado destes medicamentos, possivelmente ocorre em devido ao uso empírico destes fármacos de amplo espectro. Outros estudos desenvolvidos em hospitais dos Estados Unidos mostraram a tendência de aumento do uso dos antimicrobianos de amplo espectro, o que causa preocupação, quanto à elevação de resistência microbiana (Polk et al., 2011; Pakys et al., 2009). Em consequência, esses fármacos estão mais propensos à promover o desenvolvimento de microrganismos multirresistentes, o que evidencia a necessidade de monitoramento dos antimicrobianos mais utilizados em cada instituição.

Quanto às limitações, não foi possível mensurar o uso de antimicrobianos em gramas, o que permitiria analisar a diferença entre a unidade de medida DOT e DDD, o que reforçaria a fragilidade da unidade de medida DDD para mensurar o uso de antimicrobianos. Vale ressaltar que este estudo não tem como finalidade apontar o DOT e LOT como as únicas unidades de medida para mensurar o uso desses fármacos, mas apontar o método atualmente mais adequado, reconhecido internacionalmente, para realizar o monitoramento do uso de antimicrobianos por meio de uma estratégia viável e fidedigna, que pode ser incorporada pelas instituições hospitalares como parte das políticas de controle das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (Polk et al., 2011).

Conforme o que foi apresentado, o estudo mostrou que o uso de antimicrobianos na UTI-PED e UTI-AD foi considerado elevado, quando comparado com estudos internacionais, o que reforça a necessidade do monitoramento desses fármacos. Além do uso de antimicrobianos mais elevado entre os pacientes pediátricos, com a tendência de aumento em ambas as unidades analisadas o que reforça a preocupação de organizações

internacionais sobre a tendência do aumento do uso de antimicrobianos e sua correlação com a resistência microbiana (CDC, 2013; Siegel et al., 2006).

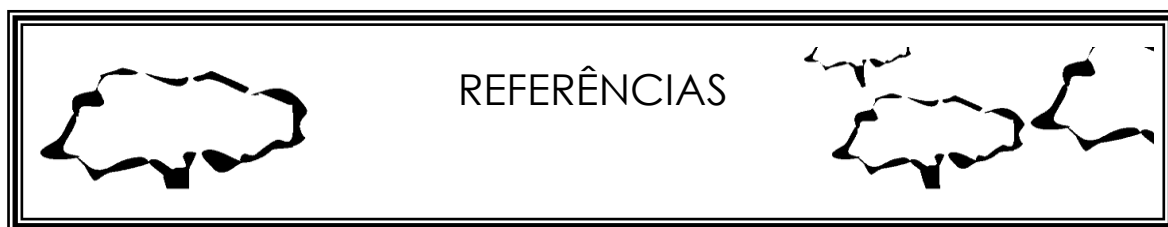
Quanto ao impacto deste estudo na literatura científica, de acordo com o levantamento bibliográfico realizado, este é um trabalho inovador, em que os dados descritos nesta investigação representam os primeiros esforços que evidenciou o uso de antimicrobianos relacionando as UTI-PED e UTI-AD, por meio das unidades de medida DOT e LOT e além do mais, até este momento ainda não foram encontrados outros trabalhos na América Latina, que tenham utilizado alguma destas duas unidades de medida para analisar o uso de antimicrobianos.



7. CONCLUSÃO

Diante o exposto pode-se concluir que o padrão de uso de antimicrobianos foi diferenciado entre pacientes pediátricos e adultos, com tendência de aumento crescente destes fármacos, principalmente na UTI-AD e com maior intensidade de uso na UTI-PED.

As duas unidades de medida DOT e LOT introduzidas à prática do monitoramento do uso de antimicrobianos no hospital em estudo permitiram analisar os padrões e tendências de uso destes fármacos, trazendo a possibilidade de comparação entre pacientes de UTI-PED e UTI-AD. Por meio dessas unidades de medida elaboram-se indicadores de uso de antimicrobianos eficientes, que podem ser incorporados ao sistema de busca e análise dos Serviços de Controle de Infecção Hospitalar, aperfeiçoando os programas de uso racional de antimicrobianos e controle de microrganismos multirresistentes.



8. REFERÊNCIAS

Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, Brusaferrò S, D'Alessandro D, Grillo OC, et al. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections within the Italian network SPIN-UTI. *J Hosp Infect* 2013 May; 84 (1): 52-8

Álvarez-Lerma F, Palomar MM, Olaechea AP, Insausti OJ, López PMJ, Gracia A MP, et al. Analysis of treatments used in infections caused by gram-positive multiresistant cocci in critically ill patients admitted to the ICU. *Rev Esp Quimioter* 2012 Mar; 25 (1): 65-73.

Ansari F, Molana H, Goossens H and Davey P. Development of standardized methods for analysis of changes in antibiotic use in hospitals from 18 European countries: the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) longitudinal survey 2000-06. *J Antimicrob Chemother* 2010 Dec; 65 (12): 2685-91.

Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) pointprevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis* 2009 Jan; 49 (10): 1496-504.

Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan Jr JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care units. *Clin Infect Dis* 1997 Feb; 24 (2): 211-5.

Arnold FW, McDonald LC, Smith RS, Newman D, Ramirez JA. Improving antimicrobial use in the hospital setting by providing usage feedback to prescribing physicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Apr; 27 (4): 378-82

Assis DB, Madalosso G, Ferreira SA, Yassuda YY. Análise dos dados do Sistema de Vigilância de Infecção Hospitalar do Estado de São Paulo. Divisão de Infecção Hospitalar. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil [Internet]. Ano 2010 [acesso em 17 de julho de 2012]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/ih/pdf/ih11_dados10.pdf

Assis DB, Madalosso G, Ferreira SA, Yassuda YY. Análise dos dados do Sistema de Vigilância de Infecção Hospitalar do Estado de São Paulo. Divisão de Infecção Hospitalar. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. Brasil, São Paulo, SP, Brasil [Internet], 2009. [acesso em 17 de julho de 2012]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/ih/pdf/ih11_dados10.pdf

Baño RJ, Pardo PJR, Rocha AL, Calbo AAE, Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (1): 22-3.

Bell L, Louis M. Pediatric-Specific Antibiotic Susceptibilities Differ from Adult Antibiograms. *M. Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* 2012 Sep; 130: 615.

Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother* 2010 Jan; 65 (1): 163-8.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília, 2012. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 156 [acesso em 2012]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva Departamento de Informação e Informática do SUS. Política Nacional de Informação e Informática em Saúde Proposta Versão 2.0. Brasília, 29 de março de 2004 [acesso em 22 de Jan 2013]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PoliticaInformacaoSaude29_03_2004.pdf.

Brasil, Ministério da Saúde – Portaria nº 196 de 24 de junho de 1983. Dispõe sobre o controle de prevenção das infecções hospitalares. Diário Oficial da União. Brasília, 1983 [acesso em 12 de maio de 2012]. Disponível em: sna.saude.gov.br/legisla/legisla/inf_h/GM_P930_92inf_h.doc

Brasil. Lei no 2.616, de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de comissões estaduais e municipais no controle de infecção. Diário Oficial da União. Brasília, 1998 [acesso em 14 de setembro de 2012]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/para_entender_gestao.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Estabelece critérios de classificação para as Unidades de Tratamento Intensivo – UTI. Portaria GM/MS 3.432/1998 [acesso em: 20 de nov de 2012]. Disponível em: <http://www.assobrafir.com.br/userfiles/file/PTGM-MS3432-98UTI.pdf>

Brasil, Ministério da Saúde – Portaria nº 930, de 27 de agosto de 1992. Dispõe sobre normas para o controle das infecções hospitalares. Diário Oficial da União. Brasília, 1992 [acesso em 19 de outubro de 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b44fbf00474576ba848bd43fbc4c6735/PORTARIA+N%C2%BA+930-1992.pdf?MOD=AJPERES>

Candeloro CL, Kelly LM, Bohdanowicz E, Martin CM, Bombassaro AM. Antimicrobial use in a critical care unit: a prospective observational study. *Int J Pharm Pract* 2012; 20 (3): 164-71.

Carneiro JCO. Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral: correlação com a resistência bacteriana. (Dissertação de Mestrado) 107 f. - Universidade de Brasília [Internet]. 2006 [acesso em 01 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/5221>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Healthcare Safety Network (NHSN). Antimicrobial Use and Resistance Module [Internet]. 2013 Jan. [Acesso em 26 de fev. de 2013]. Disponível em: www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/11pscAURcurrent.pdf

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN) [Internet]. Clinical Document Architecture [atualizado em 2012 feb

13; acesso em 22 de out de 2012]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nhsn/CDA/index.html>.

Ceyhan M, Yildirim I, Ecevit C, Aydogan A, Ornek A, Salman N. Inappropriate antimicrobial use in Turkish pediatric hospitals: a multicenter point prevalence survey. *Int J Infect Dis* 2010 Jan; 14 (1): 55-61.

Cherifi S, Mascart G, Dediste A, Hallin M, Gerard M, Lambert ML et al. Variations in catheter-related bloodstream infections rates based on local practices. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013 Apr; 2 (1): 10.

Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J. Antimicrob Chemother* 2004 oct; 53: 853-9.

Correa L. Restrição do Uso de Antimicrobianos em Ambiente Hospitalar. *Einstein* 2007 Jun; 5(2): 48-52

Cosgrove SE, Patel A, Song X, Miller RE, Speck K, Banowetz A, et al. Impact of different methods of feedback to clinicians after post-prescription antimicrobial review based on the Centers For Disease Control and Prevention 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Hospitalized Adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 Jun; 28 (6): 641-6.

Curcio DJ. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. *Rev Argent. Microbiol* 2011 Jun/ Set; 43 (3): 203-11.

Curcio D, Alf A, Duarte A, Defilippi PA, Ibáñez-GC, Chung SM, Latin American Antibiotic Use in Intensive Care Unit Group. Prescription of antibiotics in intensive care units in Latin America: an Observational Study. *J Chemother* 2009 Nov; 21 (5): 527-34.

Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey. *PLoS ONE* 2010 [acesso em 02 de jan de 2012]; 5(11): e1 4011. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0014011>

Dalton B, Sabuda D, Conly J. Trends in antimicrobial consumption may be affected by units of measure. *Clin Infect Dis* 2007 Aug; 45 (3): 399-400.

Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007 Jan 15; 44 (2): 159-77.

Drummond CW. Resistance is futile – a conference to promote the rational use of antimicrobials in acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006 Feb; 57 (2): 171–5.

Duarte IG, Nagai MH, Mota NVVP, Bittar OJNV, Nishikuni YY. 3º Caderno de Indicadores do Programa Compromisso com a Qualidade Hospitalar-CQH. 2009. São

Paulo, SP [Internet] 2009 [acesso em 10 setembro de 2012]; 1;36-42. Disponível em: <http://www.cqh.org.br/files/3%20caderno%20de%20ind%20baixa-res.pdf>.

Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr; 33 (4): 354-61.

Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, et al. Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. Atlanta, GA. *Am J Infect Control* 1991 Feb; 19 (1): 19-35.

European Commission. EU research on antimicrobial resistance: EU projects 2007-2010 [Internet]. Brussels: UC; 2011 [acesso em 26 de set de 2012]. Disponível em: http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/antimicrobial-drug-resistance/pdf/eu-research-on-antimicrobial-resistance_en.pdf

European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). [Internet]. República da Letônia. Riga [Atualizada em 2011 May 11; acesso em 15 de jan de 2013]; Disponível em: http://app.esac.ua.ac.be/public/index.php/pt_pt/esac/what

Evans JA, van Wessel KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World J Surg* 2010 Jan; 34 (1): 158-63.

Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK, Vartzili S, Nikita D, Michalopoulos A. Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Nov; 32 (5): 450-4.

Fernandes AT. Infecção Hospitalar e suas Interfaces com a Área da Saúde. Editora Atheneu, (29) [Internet]. São Paulo, 04 de Setembro de 2007 [acesso em 11 de jan de 2013]. Disponível em: <http://www.ccih.med.br/lavando29.html>.

Fernandes P. Antibacterial discovery and development--the failure of success? *Nat Biotechnol* [Internet]. 2006 Dec [acesso em 18 de dez. de 2012]; 24(12):1497-503. Disponível em: <http://www.nature.com/nbt/journal/v24/n12/full/nbt1206-1497.html>

Fernandes AT. O desafio da infecção hospitalar: a tecnologia invade um sistema em desequilíbrio. *Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000; p. 139-40.

Filius PMG, Liem TBY, Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005 May; 55 (5): 805-8.

Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control* [Internet]. 2006; [acesso em 12 de jan de 2012]. 34(51): 55-63. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/16735152>

Fitzpatrick RW, Edwards CM. Evaluation of a tool to benchmark hospital antibiotic prescribing in the United Kingdom. *Pharm World Sci* 2008 Jan; 30 (1): 73-8.

França FB, Costa AC. Perfil farmacoterapêutico de pacientes em uso de antimicrobianos em hospital privado, em Fortaleza – CE. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde* 2006 Oct; 19(4): 224-228.

Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999 Jan; 29 (2): 245-52.

Fujimura S, Nakano Y, Sato T, Shirahata K, Watanabe A. Relationship between the usage of carbapenem antibiotics and the incidence of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother* 2007 Jun; 13 (3): 147-50.

Garrod LT, Lambert HP, Grady OF. Antibiotics and chemotherapy. 4th ed. London, Livingstone; 1973; 1, p. 3.

Gastmeier P, Geffers C, Brandt C. Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J. Hosp. Infect* 2006 Sep; 64 (1): 16-22.

Goldman MP, Nair R. Antibacterial treatment strategies in hospitalized patients: What role for pharmacoconomics? *Cleve Clin J Med* 2007 Aug; 74 (4): 38-47.

Graf J, Mühlhoff C, Doig GS, Reinartz S, Bode K, Dujardin R, Koch KC, Roeb E, Janssens U. Health care costs, long-term survival, and quality of life following intensive care unit admission after cardiac arrest. *Crit Care* 2008 Oct; 12 (4): 92.

Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. *Pediatric. Infect Dis J* 2005 Sep; 24 (9):766-73.

Haley RW, Culver DH, White JW. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* [Internet] 1985;121:182-205. [acesso em 01 de dez de 2012] Disponível em: <http://aje.oxfordjournals.org/content/121/2/182.short>

Haley RW, Quade D, Freeman HE, Bennett JV. Study on the efficacy of nosocomial infection control project. CDC Planning Committee. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): summary of study design. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1980;111:472. [acesso em 2012 dec 28] Disponível em: <http://aje.oxfordjournals.org/content/111/5/472.short>

Infectious Disease Society of America - IDSA. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *IDSA Policy Paper* 2011 Nov; 52: 397-428

Iosifidis E, Antachopoulos C, Tsvitanidou M, Katragkou A, Farmaki E, Tsiakou M, Kyriazi T, Sofianou D, Roilides E. Differential correlation between rates of

antimicrobial drug consumption and prevalence of antimicrobial resistance in a tertiary care hospital in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Jul; 29 (7): 615-22.

Kisuule F, Wright S, Barreto J, Zenilman J. Improving antibiotic utilization among hospitalists: A pilot academic detailing project with a public health approach. *J Hosp Med* 2008 Jan; 3 (1): 64-70.

Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008 Dec; 36 (6): 549-59.

Larson E, Quiros D, Giblin T, Lin S. Relationship of antimicrobial control policies and hospital and infection control characteristics to antimicrobial resistance rates. *Am J Crit Care* 2007 Mar; 16 (2): 110-20.

Lautenbach E. Antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens: crafting the tools necessary to navigate the long ascent out of the abyss. *J Infect Dis* 2009 Sep; 15 (6): 838-40.

Layeux B, Taccone FS, Fagnoul D, Vincent JL, Jacobs F. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Nov; 54 (11): 4939-41.

Lei no 2.616, de 12 de maio de 1998 (Brasil), Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de comissões estaduais e municipais no controle de infecção. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 1998 [acesso em 14 de setembro de 2012]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/para_entender_gestao.pdf

Leistner R, Kankura L, Bloch A, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C. Attributable costs of ventilator-associated lower respiratory tract infection (LRTI) acquired on intensive care units: a retrospectively matched cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013 Apr 4; 2 (1): 13.

Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr; 33 (4): 346-53.

Lima ME, Andrade D, Haas VJ. Avaliação Prospectiva da Ocorrência de Infecção em Pacientes Críticos de Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007 July/Sept; 19 (3): 342-347

López-Medrano, F.; San Juna, R.; Serrano, O.; Chaves, F.; Lumbreras, C.; Lizasoain, M.; Tejada, et al. Pacta: Efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005 Nov; 23 (4):186-90.

MacDougall C, Polk RE. Variability in Rates of Use of Antibacterials Among 130 US Hospitals and Risk-Adjustment Models for Interhospital Comparison. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Mar; 29 (3): 203-11.

MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct; 18 (4): 638-56.

Martins MA. Aspectos históricos gerais. In: Martins MA. *Manual de Epidemiologia, Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar*. Rio de Janeiro: Medsi, 2001; 3-10.

Ministério da Saúde (Brasil), Programa Nacional de Segurança do Paciente [Internet]. 2013 [acesso em 15 de maio de 2013]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Abr/01/PPT_COLETIVA_SEGURANCA_PACIENTE_FINAL.pdf

Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados* [Internet]. Brasília, 2012. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 156 [acesso em 2012]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf.

Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria Executiva Departamento de Informação e Informática do SUS. *Política Nacional de Informação e Informática em Saúde Proposta Versão 2.0* [Internet]. Brasília, 29 de março de 2004 [acesso em 22 de Jan 2013]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PoliticaInformacaoSaude29_03_2004.pdf.

Ministério da Saúde (Brasil), Estabelece critérios de classificação para as Unidades de Tratamento Intensivo – UTI. Portaria GM/MS 3.432/1998 [acesso em: 20 de novembro de 2012]. Disponível em: <http://www.assobrafir.com.br/userfiles/file/PTGM-MS3432-98UTI.pdf>

Ministério da Saúde (Brasil), Portaria nº 930, de 27 de agosto de 1992. Dispõe sobre normas para o controle das infecções hospitalares. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 1992 [acesso em 19 de outubro de 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b44fbf00474576ba848bd43fbc4c6735/PORTARIA+N%C2%BA+930-1992.pdf?MOD=AJPERES>

Ministério da Saúde (Brasil), Portaria nº 196 de 24 de junho de 1983. Dispõe sobre o controle de prevenção das infecções hospitalares. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 1983 [acesso em 12 de maio de 2012]. Disponível em: sna.saude.gov.br/legisla/legisla/inf_h/GM_P930_92inf_h.doc

Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Leape A. Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units. *Crit Care* 2011 Jan; 15(1): 17.

Moreira LB. Simpósio de Atualização em Antibióticos. Princípios para o uso racional de antimicrobianos. *Rev AMRIGS* 2004 Abr-Jun; 48 (2): 118-20.

Mota LM, Vilar FC, Dias LBA, Nunes TF, Moriguti JC. Uso racional de antimicrobianos. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2010 [acesso em 12 de julho de 2012];43(2):164-72. Disponível em: http://www.fmrp.usp.br/revista/2010/vol43n2/Simp8_Uso%20racional%20de%20antimicrobianos.pdf.

Muller A, Monnet DL, Talon D, Henon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006 May; 61 (5): 585–91.

Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2005 [acesso em 23 de out de 2012]; 26 (3): 170-5. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/16543079>.

Omar MI, Ron EP, Ibrahim OM, Polk RE. Benchmarking antimicrobial drug use in hospitals. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012 Apr; 10 (4): 445-57.

Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 May; 61 (1): 110-28.

Oliveira AC, Bettcher L. Aspectos epidemiológicos da ocorrência do *Enterococcus* resistente a Vancomicina. *Rev. Esc Enferm Sept* 2010; 44 (3): 725-31.

Pakyz AL, MacDougall C, Oinonen M, Polk RE. Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern Med* 2008 Nov 10; 168 (20): 2254-60.

Paskovaty A, Pflomm JM, Myke N, Seo SK. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2005 Jan; 25 (1): 1-10.

Patrick GL. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Oxford University Press: New York. 1995. p 154-76.

Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empirical antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Nov; 54 (11): 4851-63.

Pereira SR, Paiva PB, Souza PRS, Siqueira G, Pereira AR. Sistemas de Informação para Gestão Hospitalar. *J. Health Inform* 2012 Out-Dez; 4(4): 170-5.

Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2005; [Internet]. 2012 [acesso em 2013 Jan 22]; 4: CD003543. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/pt/documents/932a679dfe786364590f1f48a97971038f0d4e21>

Polk RE, Hohmann SF, Medvedev S, Ibrahim O. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis* 2011 Dec; 53 (11): 1100-10.

Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007 Mar 1; 44 (5): 664-70.

Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Infect* 2011 Oct; 79 (2): 166-71.

Preto VA. Stress among nurses who work at the intensive care unit [Dissertação de Mestrado]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2008.

Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quím Nova* 2010 Dez; 33 (3): 667-679.

Rodrigues FA, Bertoldi AD. The profile of antimicrobial utilization in a private hospital. *Ciênc Saúde Coletiva* 2010 Jun; 15 (1): 1239-47.

Rodrigues, RM. Terapia antimicrobiana seqüencial: impacto de uma intervenção na adesão em um hospital universitário do Brasil. 2008. 68 f. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.

Rubin MA, Samore MH. Antimicrobial use and resistance. *Curr Infect Dis Rep* 2002 Dec; 4:491-7.

Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, Taicz M, Inda L, Kijko I, et al. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Panam Salud Publica* 2011 Dec; 30 (6): 580-5.

Santos AAM, Lopes FFP, Cardoso MRA, Serufo JC. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Pesquisas Hospitalares. Em Busca de Excelência: Fortalecendo o Desempenho Hospitalar em Brasil. Diagnóstico do Controle da Infecção Hospitalar no Brasil [Internet]. Maio de 2005 [acesso em 04 de Novembro de 2012]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/control/Infectes%20Hospitalares_diagnostico.pdf

Santos EF, Liana Lauria-Pires L. Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010 Jun; 22(2): 144-152.

Santos EF, Lauria-Pires L, Pereira MG, Silva AE, Rodrigues IP, Maia MO. O uso de agentes antibacterianos em uma unidade de terapia intensiva em um hospital no Brasil. *Braz J Infect Dis* 2007 jun; 11 (3): 355-9.

Santos AAM. O modelo brasileiro para o controle das infecções hospitalares: após vinte anos de legislação, onde estamos e para onde vamos? [Dissertação de Mestrado]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais. Brasil; 2006.

Schwartz DN, Scott E, Bernard CC, Yosef MK, James F, Lloyd BS, et al. Deriving Measures of Intensive Care Unit Antimicrobial Use from Computerized Pharmacy Data: Methods, Validation, and Overcoming Barriers . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 May; 32 (5): 472-80.

Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology and Infectious Diseases Society of America Joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997 Dez; 25: 584–599.

Shanson DC. *Journal of Hospital Infection* Volume 11, Supplement A [Internet]. 1988 Feb. 1st International Conference of the Hospital Infection Society [acesso em 2012]; p 1–2. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/01956701/11/supp/SA>

Shankar, PR, Parth a PS, Brahmadathan KN, Nepal P. Investigation of antimicrobial use pattern in the intensive treatment unit of a teaching hospital in western Nepal. *Am. J. Infect. Control*. 2003 Nov; 31 (7): 410-4.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007 Dec; 35 (2): 165-93.

Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J. Microbial threats to health: emergence, detection, and response. Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century. Washington, DC: Institute of Medicine 2003; 1: 13-22.

Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial em UCI (ENVIN-HELICS) [Internet] Informes de los años 2008, 2009 y 2010 [acesso em 12 de out de 2012]. Disponível em: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>.

Soto MS. Relationship between virulence and antimicrobial resistance in bacterial. *Rev Med Microbiol* 2009 Oct; 20: 84-90.

Souli M, Galani I, Antoniadou A. An outbreak of infection due to beta-Lactamase Klebsiella pneumoniae Carbapenemase 2-producing K. pneumoniae in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010 Feb; 50(3):364-73.

Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheldet M, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008 Dec; 47(3): 249–265.

Spring M. Bulletin of the New York Academy of Medicine. A Brief Survey of the History of the Antimicrobial Agents. *Bull N Y Acad Med*. 1975 Oct; 51 (9): 1013–1015.

Sydnor ERM, Perl TM. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *Clin Microbiol.* 2011 Jan; 24 (1): 141–173.

Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG; Antimicrobial availability task force of the infectious diseases society of America. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial. *Clin Infect Dis.* 2006;42(5):657-68. Errata em: *Clin Infect Dis.* 2006 Apr 1; 42 (7): 1065.

Torres SL, Rumjanek V, Nunes FA. Ministério da Saúde (Brasil), Vigilância epidemiológica por componentes – NNISS [Internet]. Brasília, DF, 1994 [acesso em 14 de novembro de 2012] p 40; Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/eventos/IX_jornada/vigilancia_epidemiologica.pdf

Ulldemolins M, Roberts J A, Lipman J. Optimizing antibiotic use in the intensive care unit. *Clin Pulm Med* 2010;17: 162–169

Ulldemolins M, Lisboa T, Rello J. First do no harm. Frequently forgotten factors in empirical antimicrobial treatment. In: Chiche JD, Moreno R, Putensen C, Rhodes A, editors. Patient safety and quality of care in intensive care medicine. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2009.

Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European, countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 159-67.

Vila J, Rodríguez-BJ, Gargallo VD. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Nov; 28(9):577-9.

Waksman SA, Lechevalier HA. The actinomycetes. London, Bailliere: 1962; 3 (7) 242-87.

Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? [Internet] Brasília. Marc 2004 . [acesso em 20 de jan de 2012]; 1(4). Disponível em: <http://www.sbfc.org.br/site/admin/conteudo/pdfs/3369283366.pdf>

Walsh C. Antibiotics: Actions, Origins, Resistance, ASM Press: Washington. *Protein Sci* 2004 Nov; 13 (11): 3059-3060.

Warrier I, Du W, Natarajan G. Patterns of drug utilization in a neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol* 2006 Apr; 46 (4): 449-55.

With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection.* 2009 Aug; 37 (4): 349-52.

Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (3): 864-7.

World Health Organization. World – WHO. Alliance for Patient Safety Forward Programme [Internet]. October 2004 [acesso em 12 de ago de 2012]. Disponível em http://www.who.int/patientsafety/en/brochure_final.pdf.

World Health Organization - WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance Options for action [Internet]. 2012 [acesso em 07 de jan de 2013]. Disponível em www.who.int

World Health Organization – WHO. Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Internet]. 2009. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo [acesso em 20 de dez de 2012]. Disponível em: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf

World Health Organization - WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD [Internet]. Oslo, 2012.[Acesso em 08 de dezembro de 2012]. Disponível em: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf.

Wulkan M, Parreira JG JR, Botter DE. Epidemiologia do Trauma Facial. Rev Assoc Med Bras 2005 jan; 51(5): 290-5.

Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E. Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a matched case-control study. J Clin Microbiol 2010 Jun; 48 (6): 2271-4.

PROTOCOLO DE INSERÇÃO DOS DADOS DOS FORMULÁRIOS DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE NO SOFTWARE EPI INFO VERSÃO 3.5.2

Para realizar a coleta de dados de interesse do estudo foi montado um protocolo para padronizar a forma como estes dados devem ser colhidos, com o objetivo de garantir que as informações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE) sejam colhidas de forma fidedigna.

O SCIH, do hospital em estudo realiza a vigilância epidemiológica para as infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS). Esta vigilância é realizada por meio da metodologia estabelecida pelo National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) proposta pelo CDC (1970) e incorporada pelo governo brasileiro a partir de 1995 Ministério da Saúde (MS). A partir desse método são formulados indicadores que são exigidos pelo MS e regulamentado pela portaria 2.616/1998.

Desde junho de 2006 SCIH possui um modelo de ficha padronizado para colher informações em unidades de terapia intensiva. Cada formulário corresponde ao mês que o paciente esteve internado no setor e uma ficha só pode ser preenchida com os dados de um paciente. O sistema de coleta de dados se configura como o padrão ouro, que consiste na busca ativa diária de todos os pacientes das unidades de tratamento intensivo-UTI durante todos os dias do ano.

Para a realização da pesquisa consideramos as informações desde junho de 2006 até dezembro de 2011. Os dados coletados estão relacionados à identificação do paciente, diagnósticos, ao consumo de antimicrobianos, aos dispositivos invasivos e identificação de infecções hospitalares.

Para a inserção dos dados utilizamos o programa EPI INFO. Foram criadas 65 variáveis, com o objetivo de colher todas as informações disponíveis nos formulários.

Para a elaboração deste protocolo foram analisadas 100 fichas como estudo piloto, com o propósito identificar possíveis dúvidas e formar um padrão único para a inserção dos dados. As fichas não foram organizadas em uma ordem cronológica para

que seus dados fossem inseridos, até porque esta sequência não interfere em futuras análises dos dados no programa EPI INFO.

Abaixo estão enumeradas as variáveis e a forma como deve ser inserida cada informação presente nos formulários no banco de dados:

1. **CFR:** Refere-se ao controle do número sequencial e crescente de cada formulário no EPI INFO. Para cada formulário, é gerado um CRF.
2. **REGISTRO:** Inserir o nº do registro do prontuário do paciente.
3. **MES:** referente ao mês em que foi realizada a coleta dos respectivos dados
4. **ANO:** Referente ao ano em que foi realizada a coleta dos respectivos dados
5. **UNIDADE:** Refere-se à unidade que o paciente estava internado no momento da coleta do dado. As unidades que tiveram acompanhamento de todos os pacientes do setor desde 2006 são:
 - **UTI-AD:** Unidade de Terapia Intensiva Geral: UTI- Geral
 - **UIPC/ITERM:** Unidade Intermediária de pacientes críticos: Intermediária (antiga amarela do 2º andar).
 - **SEMI-INT:** Semi Intensiva
 - **SRPC:** Sala de Recuperação Pós- Cirúrgica- SRPC
 - **AMAR-PS:** Área amarela do Pronto Socorro- Amarela Térreo
 - **CTI-PED:** Centro de Terapia intensiva Pediátrica: CTI

6. **GÊNERO:**

Selecionar a opção Masculino ou Feminina de acordo com o sexo do paciente

7. **IDADE:**

- Inserir a idade do paciente, em anos para adultos, com dois algarismos.
Ex: 45, 07.
- Para pacientes menores de um ano inserir o número “0” referente a idade.

8. **REGISTRO PRÉ:**

- Desconsiderar

9. **DIAS-INT-PRE:**

- Dias de internação prévia. É o intervalo em dias contados desde a entrada do paciente no hospital até a data de admissão na unidade em que o dado foi coletado.

10. DESFECHO:

- Marcar se o paciente recebeu alta, se ocorreu óbito, ou se o paciente permanece internado ao final do mês.

11. ÓBITO

- Indicar quando ocorrer óbito. Nos casos de óbito em paciente com mais de um mês (mais de um formulário), a opção SIM, é escolhida apenas na ficha referente ao mês do óbito.

- Possui três opções:

NÃO: indicar quando não ocorreu óbito.

NÃO-IH: quando ocorreu óbito e não esteve relacionado com infecção hospitalar

POR-IH: Indicar quando o óbito esteve relacionado com infecção hospitalar.

12. DIAG-ADM-UTI

- Inserir o diagnóstico médico, que levou o paciente a ser internado na unidade de terapia intensiva.

13. TT-DIAS-UTI

- Total de dias que o paciente permaneceu na unidade (por ficha).

14. VM-D

- Quantos dias o paciente permaneceu com suporte de ventilação mecânica

15. TQT-D

- Quantos dias o paciente permaneceu traqueostomizado

16. SVD-D

- Refere-se há quantos dias o paciente permaneceu com sonda vesical de demora

17. CVC-D

- Refere-se há quantos dias o paciente permaneceu com cateter venoso central

18. ATM-D

- Refere-se há quantos dias o paciente utilizou antimicrobiano enquanto esteve internado na respectiva unidade

19. FEBRE-D

- Refere-se ao total de dias que o paciente apresentou temperatura acima de 37,8°C enquanto esteve internado na respectiva unidade.

20. IRAS

- Este item indica se o paciente apresentou alguma infecção relacionada à assistência à saúde

21. PNEU-VM

- O paciente com infecção do trato respiratório que utilizou ventilação mecânica no mesmo mês.

22. ITU-SVD

- O paciente que usou sonda e que adquiriu infecção do trato urinário durante o uso ou após a retirada (média sete dias)

23. CVC-SIT

- Indica se houve infecção no sítio de inserção do cateter venoso central.

24. IPCS-LAB-CVC

- Infecção primária da corrente sanguínea relacionada ao uso de cateter venoso central com resultado de cultura laboratorial positiva

25. IPCS-CLIN-CVC

- Infecção primária da corrente sanguínea relacionada ao uso de cateter venoso central confirmada a partir da avaliação clínica

26. IPCS-LAB-SC

- Infecção primária da corrente sanguínea com resultado de cultura laboratorial positiva, quando o paciente não utilizou cateter venoso central.

27. IPCS-CLIN-SC

- Infecção primária da corrente sanguínea a partir da avaliação clínica, quando o paciente não utilizou cateter venoso central.

28. ISC

- Infecção do sítio cirúrgico

29. TEG-PM

- Presença de infecção em tegumentos e partes moles. Considerar as úlceras de decúbito

30. PNEU-HOSP

- Pneumonia relacionada à assistência hospitalar

31. ITU-HOSP

- Infecção do trato urinário relacionado à assistência hospitalar

32. SNC

- Infecção do sistema nervoso central

33. IH-OUTRA

- Outra infecção hospitalar que não foi listada nos itens acima

34. IRAS-TT

- Quantidade de infecções que foram identificadas e que o paciente foi tratado

35. ATM-USO

- Indica se o paciente utilizou antimicrobiano.

Os itens abaixo, do número 35 a 58 referem-se à utilização de antimicrobianos. Todos os itens devem ser preenchidos com a quantidade em dias dos respectivos antimicrobianos utilizados e no restante das variáveis, em que não houve uso do respectivo antimicrobiano, deve ser preenchido com o número “0”.

36. IMIPENEM

37. SUL. + AMP. (ampicilina + sulbactam)

38. CEFALOTINA

39. CEFTOTAXIMA

40. CEFTAZIDIMA

41. CEFTRIAZONE

42. AMPSODICA

43. CEFTAZIDIMA

44. CEFEPIME

45. CIPROFLOXACINA

46. MEROPENEM

47. ERTAPENEM

48. GENTAMICINA

49. AMICACINA

50. TOBRAMICINA
51. LINEZULIDA
52. TEICOPLANINA
53. VANCOMICINA
54. POLIMIXINA
55. FLUCONAZOL
56. ANFOTERICINA
57. ANFO B LIPOSS
58. CASPOFUNGINA
59. VORICONAZOL
60. PENICILINA
61. OXACILINA
62. LEVOFLOXACINA
63. AZITROMICINA
64. CLINDAMICINA
65. NUM ATM: Indica quantos antimicrobianos foram utilizados.

FOLHA DE ROSTO DO SOFTWARE EPI INFO PARA INSERÇÃO DE DADOS

CRF	<input type="text"/>	REGISTRO	<input type="text"/>	MES	<input type="text"/>
UNIDADE	<input type="text"/>	SEXO	<input type="text"/>	IDADE	<input type="text"/>
DESFECHO	<input type="text"/>	OBITO	<input type="text"/>	REGISTRO PRÉ	<input type="text"/>
VM-D	<input type="text"/>	TQT-D	<input type="text"/>	DIAG-ADM-UTI	<input type="text"/>
IRAS	<input type="text"/>	SVD-D	<input type="text"/>	CVC-D	<input type="text"/>
IPCS-LAB-CVC	<input type="text"/>	PNEU-VM	<input type="text"/>	ATM-D	<input type="text"/>
ISC	<input type="text"/>	IPCS-CLIN-CVC	<input type="text"/>	ITU-SVD	<input type="text"/>
SNC	<input type="text"/>	TEG-PM	<input type="text"/>	IPCS-LAB-SC	<input type="text"/>
		IH-OUTRA	<input type="text"/>	PNEU-HOSP	<input type="text"/>
				IRAS-TT	<input type="text"/>
MEBENDAZOL	<input type="text"/>	PIRAZINAMIDA	<input type="text"/>	RIFAMPICINA	<input type="text"/>
IMIPENEM	<input type="text"/>	AMP+SULB	<input type="text"/>	BACTRIM	<input type="text"/>
METRONIDAZOL	<input type="text"/>	CEFALOTINA	<input type="text"/>	CETRIAXONE	<input type="text"/>
CEFOTAXIMA	<input type="text"/>	CEFTAZIDIMA	<input type="text"/>	CEFEPIME	<input type="text"/>
MEROPENEM	<input type="text"/>	ERTAPENEM	<input type="text"/>	GENTAMICINA	<input type="text"/>
TOBRAMICINA	<input type="text"/>	LINEZULIDA	<input type="text"/>	TEICOPLANINA	<input type="text"/>
POLIMIXINA	<input type="text"/>	FLUCONAZOL	<input type="text"/>	ANFOTERICINA	<input type="text"/>
CASPOFUNGINA	<input type="text"/>	VORICONAZOL	<input type="text"/>	PENICILINA	<input type="text"/>
LEVOFLOXACINA	<input type="text"/>	AZITROMICINA	<input type="text"/>	CLINDAMICINA	<input type="text"/>



Formulário de Vigilância das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital de Urgência de Sergipe



MÊS/ANO ____/____/____

UTI GERAL INTERMEDIÁRIA SRPC AMARELA VERMELHA CTI

Paciente: _____ Prontoatório: _____ Sexo: ____ Idade: ____ Data de Nascimento: ____/____/____

Data de admissão no HUSE: ____/____/____

Data de Admissão na Unidade: ____/____/____

Procedência: Ambulatório Residência Enfermaria CC Outro Hospital Diagnóstico de Admissão na Unidade: _____

Diagnóstico Admissão no HUSE: _____

Dia do Mês	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
VM																																
TQT																																
SVD																																
CVC																																
SNE																																
FEBRE																																

ALTA
Data:
Para:
ÓBITO
Data:

ATB	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	

LEUCOGRAMA

PNEU x VM	ITU x SDV	SÍTIO CATETER	IPCS Lab com CATETER	IPCS Cln com CATETER
<input type="checkbox"/> RX tórax <input type="checkbox"/> Secreção purulenta <input type="checkbox"/> Mudança secreção <input type="checkbox"/> Cultura (+) sec. traq.	<input type="checkbox"/> Febre/disúria <input type="checkbox"/> Rúria/nitrito (+) <input type="checkbox"/> Urocultura (+)	<input type="checkbox"/> Hiperemia <input type="checkbox"/> Secreção purulenta	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Hemocultura (+) <input type="checkbox"/> Cultura (+) cateter + tratamento clínico	<input type="checkbox"/> Febre sem outro foco + tratamento clínico <input type="checkbox"/> Hemocultura (-) ou não colhida
OUTRA IH	OUTRA IH	OUTRA IH	IPCS Lab sem CATETER	IPCS Cln sem CATETER
			<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Hemocultura (+) <input type="checkbox"/> Cultura (+) cateter + tratamento clínico	<input type="checkbox"/> Febre sem outro foco + tratamento clínico <input type="checkbox"/> Hemocultura (-) ou não colhida

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - HU / UFS*

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Pesquisador:

Título da Pesquisa:

Instituição Proponente:

Versão:

CAAE:

ANÁLISE DO PERFIL DE USO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: UM ESTUDO EVOLUTIVO DE SEIS ANOS

Flavio Augusto Brito Marcelino

107384912.2.0000.0058

Área Temática:

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Número do Parecer:

Data da Relatoria:

143.965

09/11/2012

DADOS DO PARECER

O estudo será realizado em um hospital de urgência de nível terciário, localizado em Aracaju, Sergipe. Trata

-se de um estudo evolutivo, que visa

quantificar o consumo de antimicrobianos, além das taxas de infecções hospitalares, uso de dispositivos

invasivos e evolução dos usuários. . A

amostra seguirá o padrão ouro e os dados coletados a partir de uma ficha previamente estruturada,

baseado na metodologia do National

Nosocomial Infections Surveillance (NNISS). Os dados foram armazenados e analisados no software Epi

Info versão 3.5.2.

Apresentação do Projeto:

Analisar o perfil de uso de antimicrobianos em UTIs, de um hospital de grande porte, no período de julho de

2006 a dezembro de 2011.

Objetivo da Pesquisa:

Riscos: não estão previstos riscos para os participantes.

Benefícios: não estão previstos benefícios diretos para os participantes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto parece suficientemente bem estruturado. A pesquisa, além de tratar de tema que parece

relevante, parece-nos viável.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

49.060-100

(79)2105-1805 **E-mail:** cephu@ufs.br

Endereço:

Bairro: CEP:

Telefone:

Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro Sanatório

UF: SE Município: ARACAJU

Fax: (79)2105-1805

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - HU / UFS*

A folha de rosto está corretamente preenchida.

O TCLE traz as informações necessárias, mas, em algumas passagens, poderia usar linguagem menos técnica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Eliminar linguajar técnico do TCLE. Ele está acessível, mas poderia se beneficiar de uma "limpeza".

Recomendações:

Não foram detectadas pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Não

Necessita Apreciação da CONEP:

Considerações Finais a critério do CEP:

ARACAJU, 12 de Novembro de 2012

Anita Hermínia Oliveira Souza

(Coordenador)

Assinador por:

49.060-100

(79)2105-1805 E-mail: cephu@ufs.br

Endereço:

Bairro: CEP:

Telefone:

Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro Sanatório

UF: SE Município: ARACAJU

Fax: (79)2105-1805

USO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
PEDIÁTRICA E ADULTA DE UM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO

Marcelino, F A B; Lyra Jr D P

RESUMO

USO DE ANTIMICROBIANOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
PEDIÁTRICA E ADULTA DE HOSPITAL PÚBLICO DE NÍVEL TERCIÁRIO

O uso elevado e muitas vezes inadequado de antimicrobianos é o principal fator relacionado ao aumento da incidência de microrganismos multiresistentes, o que evidencia a necessidade de promover uso racional por meio de ações, como o monitoramento do uso destes fármacos. O presente estudo teve o objetivo caracterizar o padrão e tendências do uso de antimicrobianos, comparando unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), no período de 2006 a 2011 em um hospital público e terciário do Estado de Sergipe. Este é um estudo aninhado, composto por uma série temporal de uma coorte histórica, acerca da utilização de antimicrobianos. As informações foram coletadas dos formulários individuais de coleta de dados, realizado pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do hospital em estudo. Para mensurar o uso destes fármacos, foi calculado o percentual e taxas de densidade e incidência por 1.000 pacientes-dia, por meio das unidades de medida: dias de tratamento (DOT) e período de tratamento (LOT). Como resultado observou-se que o percentual de uso desses fármacos foi superior a 80% em ambas as unidades, com maior frequência entre os pacientes pediátricos. Durante o estudo foram registrados o total 17.139 dias de terapia (DOT), representando a densidade de incidência de 1.530,8 DOT/1.000 pacientes-dia de todos os antimicrobianos na UTI-PED e na UTI-AD foram 39.100 DOT, correspondendo à densidade de incidência de 1.344,4 DOT/1.000 pacientes-dia. As classes mais utilizadas foram as cefalosporinas, os carbapenêmicos e glicopeptídeos e houve uma tendência global de aumento do uso desses fármacos ao longo do tempo, principalmente na UTI-AD. O estudo evidenciou a importância do monitoramento de antimicrobianos, para a promoção de uso racional de antimicrobianos.

Descritores: Uso de Antimicrobianos; Dias de Terapia; Duração da Terapia Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

USE OF ANTIMICROBIAL IN INTENSIVE CARE UNITS OF ADULT AND PEDIATRIC HOSPITAL PUBLIC TERTIARY LEVEL.

The high use and often inappropriate antimicrobial is the main factor related to increased incidence of multiresistant microorganisms, which highlights the need to promote rational use through actions, such as monitoring the use of these drugs. The present study aimed to characterize the pattern and trends of antimicrobial use, comparing pediatric intensive care units (ICU-PED) and adult (ICU-AD) in the period from 2006 to 2011 in a tertiary public hospital and the State of Sergipe. This is a nested study, consisting of a series of a cohort study on the use of antimicrobials. Information was collected from the individual forms of data collection, conducted by the Office of Infection Control Hospital study. To measure the use of these drugs, we calculated the percentage and density and incidence rates per 1,000 patient-days, by means of measurement units: days of treatment (DOT) and treatment period (LOT). As a result it was observed that the percentage of use of these drugs was greater than 80% in both units, with greater frequency among pediatric patients. During the study were recorded total 17,139 days of therapy (DOT), representing the incidence density of 1,530.8 DOT/1.000 patient-days of all antimicrobials in the ICU and ICU-PED-AD were 39,100 DOT, corresponding to the density incidence DOT/1.000 1,344.4 patient-days. The most frequently used were as cephalosporins, carbapenems and glycopeptides and there was an overall trend towards increased use of these drugs over time, particularly in the ICU AD. The study highlighted the importance of monitoring antimicrobial to promote rational use of antimicrobials.

Key Words: Antimicrobials Use; Days of Therapy; Length of Therapy; Intensive Care Unit.

INTRODUÇÃO

Os pesquisadores e órgãos governamentais evidenciam a necessidade de mensurar o uso de antimicrobianos, como estratégia para promover o uso racional destes fármacos, principalmente em ambientes hospitalares (Fishman et al., 2006; Paskovaty et al., 2005). Segundo Pakyz e colaboradores (2008), nos Estados Unidos, um estudo com adultos mostrou que 64% dos pacientes receberam pelo menos uma dose de antimicrobianos durante o período de internação. Todavia, em unidades de terapia intensiva (UTI) o uso destes fármacos tende a ser mais elevado. Em um estudo realizado em UTIs, com cerca de 45.000 pacientes da Espanha, indicou o uso desta terapêutica em 61% dos pacientes (Larson et al., 2007).

A realização do monitoramento destes fármacos pode ser feito por meio de diferentes unidades de medida e recentemente foi proposto os dias de terapia (days of therapy, DOT), que representa quantos dias o fármaco foi utilizado, independente da dose em gramas; duração da terapia (length of therapy, LOT) que representa os dias de tratamento, independente da dose e de quantos fármacos foram utilizados (Polk et al., 2011; With et al., 2009; Pakyz et al., 2008).

Na literatura internacional foram encontrados poucos estudos de uso de antimicrobianos com as unidades DOT e LOT. A maioria desses estudos abordou dados gerais do hospital (Levy et al., 2012; Polk et al., 2011; Kuster et al., 2008; MacDougall et al., 2008; Pakys et al., 2009). Na literatura foram encontrados apenas dois artigos publicados nos Estados Unidos que utilizaram o DOT, para monitorar o uso desses medicamentos em UTI (Elligsen et al., 2012; Candeloro et al., 2012).

No Brasil, foram encontrados poucos estudos de monitoramento do uso de antimicrobianos, principalmente em UTI (Rodrigues et al., 2010; Carneiro et al., 2006; Santos, 2006). E os mesmos utilizaram dados informatizados, do consumo de medicamentos e unidade de medida DDD, sem analisar o uso por paciente e além do mais estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul, o que justifica a realização de estudos sobre o tema na região Nordeste.

Diante do exposto, este artigo se propõe a apresentar novas tendências de monitoramento de antimicrobianos reconhecidas internacionalmente a partir da análise do maior hospital terciário do Estado de Sergipe.

OBJETIVOS

Caracterizar as tendências do uso de antimicrobianos, comparando unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), em um hospital público e terciário do Estado de Sergipe.

METODOLOGIA

Este é um estudo de série temporal, utilizando coleta de dados prospectiva acerca da utilização de antimicrobianos em duas UTI, Adulta (UTI-AD) e Pediátrica (UTI-PED). As informações referentes ao uso de antimicrobianos foram levantadas dos formulários individuais de coleta de dados, realizado pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, entre junho de 2006 e julho de 2011.

O estudo foi realizado em um hospital público, terciário, de alta complexidade, da rede pública estadual, referência em urgência e emergência da cidade de Aracaju, capital do Estado de Sergipe. De acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde, o Hospital possui 478 leitos. Dentre estes, 65 são destinados para unidades de pacientes críticos, distribuídos em quatro setores: Unidade Intermediária de Pacientes Críticos (26); Área Amarela do Pronto Socorro (12); Unidade de Terapia Intensiva Adulta (UTI-AD, 17 leitos); Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI-PED, 10 leitos).

Para a realização do estudo foram utilizadas as informações provenientes dos formulários de vigilância de infecção hospitalar coletados pelo Serviço de Controle de infecção hospitalar do referido hospital, na UTI-AD e UTI-PED. Os pacientes internados na UTI-AD são geralmente politraumatizados e grande parte deles com traumatismo crânio-encefálico. Na UTI-PED são atendidas crianças acima de 30 dias de vida e frequentemente possuem diagnósticos médicos associados às neuropatias e cardiopatias, com longa permanência e fatores de risco para infecção hospitalar.

A população do estudo foi composta pelos formulários de vigilância de infecção hospitalar mensais, de todos os pacientes internados por pelo menos 24 horas na UTI-PED e UTI-AD entre julho de 2006 e junho de 2011. Foram excluídos aqueles preenchidos de forma incompleta, sem informações para as seguintes variáveis: uso de dispositivos invasivos, infecções hospitalares, data da coleta, idade, gênero, data de

admissão, desfecho (alta, óbito e óbito por infecção hospitalar) e antimicrobianos utilizados.

O total de pacientes-dia foi obtido pela soma das permanências de todos os pacientes internados nas UTIs e calculado para cada semestre do período de estudo.

A taxa de ocupação por leito-dia foi obtida por meio do total de paciente-dia dividida pelo total de leito-dia. Vale assinalar que em julho de 2006 a UTI-PED era composta por seis leitos, passando para oito em janeiro de 2010 e para dez em dezembro do mesmo ano, permanecendo constante até o final do estudo.

A densidade de incidência por 1.000 pacientes-dia das infecções hospitalares, a taxa global e as associadas ao uso de dispositivos invasivos, foram calculadas de acordo com a metodologia NHSN.

Os antimicrobianos prescritos para cada paciente e registrados nos formulários de vigilância de infecção hospitalar foram estratificados por classe, de acordo com o módulo de “Uso de Antimicrobiano e Resistência” estabelecido pelo CDC (2013).

As unidades de medida DOT e LOT foram utilizadas para mensurar e analisar o uso de antimicrobianos nas duas unidades intensivas. O intervalo de tempo entre julho de 2006 e junho de 2011, foi dividido em dez semestres para avaliação da tendência temporal na utilização dos antimicrobianos individualmente e por classes.

Os DOT e LOT calculados foram expressos em números absolutos e por taxa de densidade de incidência por 1.000 pacientes-dia. As taxas de densidade de incidência de DOT, global e para cada antimicrobiano, em cada semestre para as duas UTI_(s) foi calculada tendo no numerador a somatória de DOT e no denominador a somatória de pacientes-dia de cada semestre, multiplicado por 1.000.

Coleta de dados

As informações contidas nos formulários de Vigilância de Infecção Hospitalar coletadas pelo SCIH do Hospital entre setembro de 2011 e outubro de 2012 foram digitadas num banco de dados do software Epi-Info, versão 3.5.2, pelo pesquisador e mais dois técnicos (um estudante de Farmácia e um técnico do SCIH). Para esta etapa foi elaborado um protocolo e um treinamento (20 horas) para padronização do preenchimento de cada variável. O treinamento foi realizado pelo pesquisador principal, em que era explicado o significado de cada variável dos formulários do SCIH e a forma

de inserção de cada uma no software Epi Info. Na ocorrência de qualquer dúvida quanto à grafia (34 formulários) e compreensão da informação (19 formulários), o pesquisador e os técnicos do SCIH foram consultados. Ao final do estudo, cinco formulários foram descartados da UTI-AD devido à ausência de informações relevantes para o estudo (três não identificaram o nome, gênero e data de admissão do paciente; outros dois não constavam o mês e o ano em que os dados foram coletados).

Durante o primeiro mês foi realizado o estudo piloto para padronização da entrada de dados, com 100 formulários que foram incluídos na amostra.

As variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequências e expressas em percentual; o teste do qui-quadrado foi aplicado para estudar diferenças entre estas. Para as variáveis quantitativas discretas e contínuas foram calculadas a média e desvios-padrão correspondentes. O teste de regressão linear, feito no Excel 2010 foi realizado para identificar tendências temporais de uso de antimicrobiano em DOT e LOT ao longo dos dez semestres. Para identificar diferenças no padrão de uso dos respectivos fármacos entre as duas unidades intensivas foi utilizado o Teste de Mann-Whitney.

As análises estatísticas foram realizadas no Programa Epi-Info 3.5.2, Microsoft Excel 2010 e BioCalc para iPhone.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, em nove de novembro de 2012 por meio do parecer nº 143.965 (Apêndice A). Foi solicitada e aceita a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por ser um estudo que impossibilita o contato com os pacientes ou seus representantes. Ainda foi assumida a condição de não haver identificação dos pacientes em publicações e sigilo profissional dos dados coletados.

Resultados

Das duas unidades intensivas juntas foram analisados 3.724 formulários que representaram 2.222 pacientes, totalizando 39.860 pacientes-dia no período de dez semestres.

Nas duas unidades foram utilizados 31 diferentes antimicrobianos, classificados como antibacterianos, antifúngicos, antivirais e tuberculostáticos. Os fármacos pouco utilizados (uso de DOT por 1.000 pacientes-dia menor que 1% nas duas unidades), foram agrupados como “outros” (Tabela 03). Os percentuais de uso de antimicrobianos por

classes diferiram significativamente nas unidades intensivas adulta e pediátrica, quando comparados pelo teste do qui-quadrado ($p < 0,013$).

Tabela 01- Distribuição (%) das classes de antimicrobianos utilizados nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

Classes de Antimicrobianos	ANTIMICROBIANOS	UTI-PED (%)	UTI-AD (%)
Aminoglicosídeos	Amicacina, Gentamicina, Tobramicina	4,0	2,0
Antifúngicos	Anfotericina B, Anfotericina B Lipossomal, Caspofungina, Fluconazol, Voriconazol	10,6	4,3
Cefalosporinas 1º geração	Cefalotina	3,8	3,0
Cefalosporinas 3º geração	Ceftriaxona, Cefotaxima	12,0	15,3
Cefalosporinas 4ª geração	Cefepime	18,8	14,0
Fluorquinolonas	Ciprofloxacina, Levofloxacina	0,4	2,7
Lincosamidas	Clindamicina	3,0	11,5
Carbapenêmicos	Meropenem, Imipenem, Ertapenem	14,3	19,6
Beta-lactâmicos penicilina resistentes	Oxacilina	4,3	0,3
Glicopeptídeos	Vancomicina, Teicoplanina	18,6	14,0
Polimixinas	Polimixina	0,5	2,6
Sultamicilinas	Sultamicilina	1,51	1,5
Imidazólicos	Metronidazol	3,5	5,4
Outros	Aciclovir (Nucleosídeos); Azitromicina (Macrolídeos); Linezolida (Oxazolidinonas); piperaciclina, penicilina G benzatina (penicilinas); rifampicina, pirazinamida (tuberlostáticos)	4,5	3,6
Total		100	100

Na UTI-PED os pacientes utilizaram pelo menos um antimicrobiano em 86% dos dias de internamento, na UTI-AD em 83,9% dos dias. Nas duas unidades o esquema terapêutico mais prescrito foi com dois antimicrobianos, seguido da monoterapia (Tabela 02).

Tabela 02- Distribuição (%) do número de antimicrobianos utilizados em esquemas terapêuticos nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

Antimicrobianos Utilizados	UTI-PED (%)	UTI-AD (%)
Zero	7,3	6,0
Um	24,9	28,9
Dois	31,7	29,7
Três	20,3	16,6
Quatro	9,7	9,2
mais de quatro	6,1	9,6
Total	100	100

Análise do padrão e tendência de utilização dos antimicrobianos pelas medidas de DOT e LOT.

A comparação do uso global de todos os antimicrobianos na UTI-PED e UTI-AD nos dez semestres revelou diferenças significantes quando confrontadas as medianas de DOT (Teste de Mann-Whitney com $p=0,011$) e a razão DOT/LOT; as medianas de LOT não diferiram ($p=0,340$), conforme apresentado na Tabela 02.

Tabela 03- Comparação das medianas de DI-DOT e DI-LOT para todos os antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe.

Semestres/medidas		2006- Sem2	2007- Sem1	2007- Sem2	2008- Sem1	2008- Sem2	2009- Sem1	2009- Sem2	2010- Sem1	2010- Sem2	2011- Sem1	Estatística descritiva	Teste de Mann- Whitney
DI-DOT/1.000 pacientes-dia	UTI- AD	943	1351	1438	1252	1365	1379	1463	1418	1432	1403	Mediana=1379 Var (943-1463)	p=0,011*
	UTI- PED	1367	1596	1663	1488	1565	1519	1329	1532	1659	1668	Mediana=1548,5 Var (1329-1668)	
DI-LOT/1.000 pacientes-dia	UTI- AD	611	961	911	803	838	840	888	892	847	841	Mediana=844 Var (611-961)	p=0,340
	UTI- PED	781	953	963	887	869	891	810	912	927	922	Mediana=901,5 Var (781-963)	
Razão DOT/LOT	UTI- AD	1,54	1,40	1,58	1,56	1,63	1,64	1,65	1,59	1,69	1,67	Mediana=1,59 Var (1,4-1,69)	p=0,001*
	UTI- PED	1,75	1,67	1,73	1,68	1,80	1,70	1,64	1,68	1,79	1,81	Mediana=1,70 Var (1,64-1,81)	

Legenda: UTI-PED= unidade de terapia intensiva; UTI-AD= unidade de terapia intensiva adulto; DI=densidade de incidência.

* = diferença estatisticamente significativa, p<0,05

A análise da tendência linear temporal da utilização dos antimicrobianos nos dez semestres por DI-DOT nas duas UTIs pode ser observada na Figura 01. Na UTI-AD observou-se uma tendência discreta de crescimento no uso avaliado pelo DOT, ficando estável na UTI-PED (Figura 01).

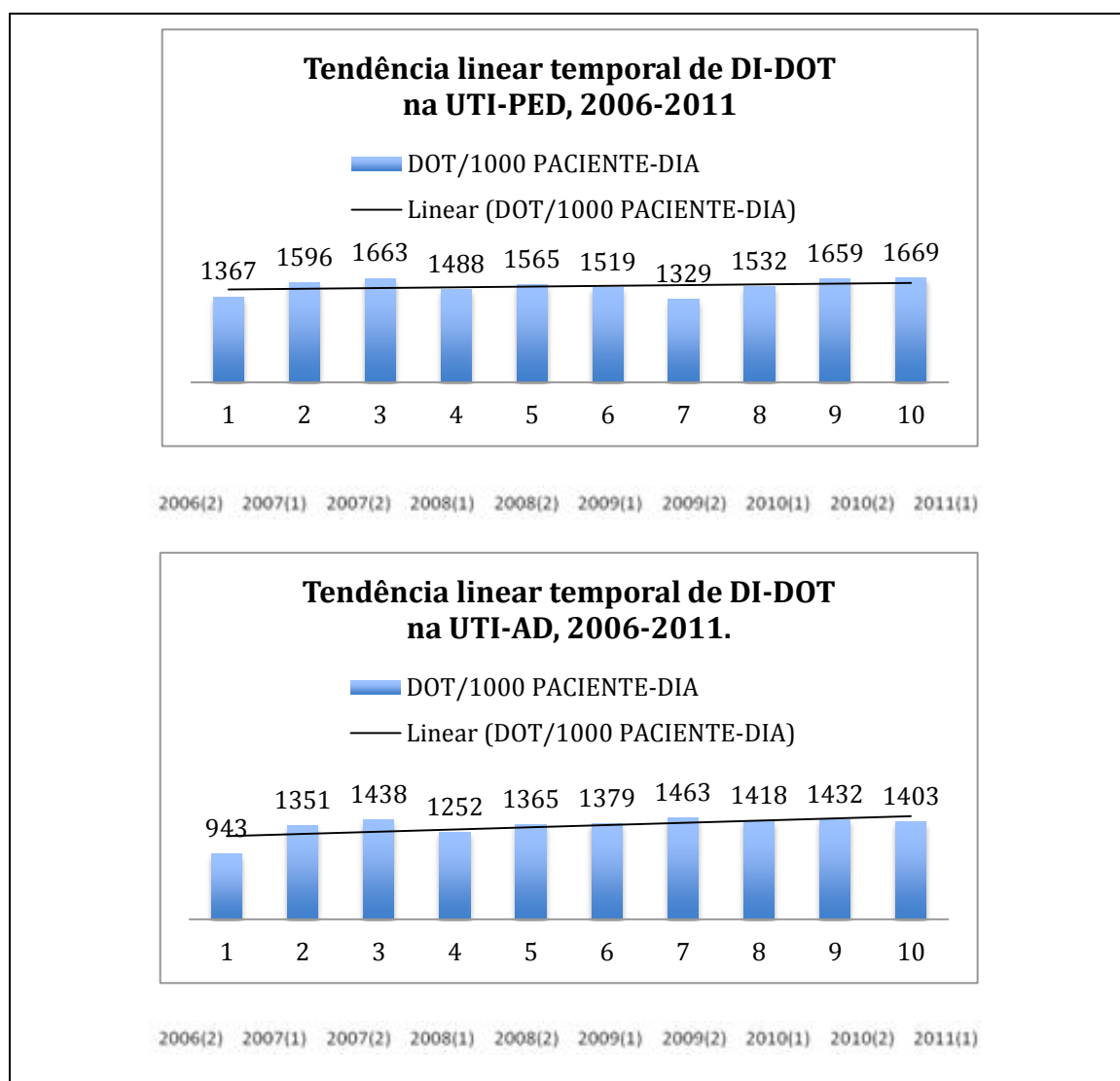


Figura 01- Tendência linear temporal semestral da DI-DOT nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe. Legenda:DOT= dias de terapia; DI=densidade de incidência.

A análise da tendência linear temporal da utilização dos antimicrobianos nos dez semestres por DI-LOT nas duas UTIs pode ser observada na Figura 03. Na UTI-PED e UTI-AD houve estabilidade na DI-LOT (Figura 2).

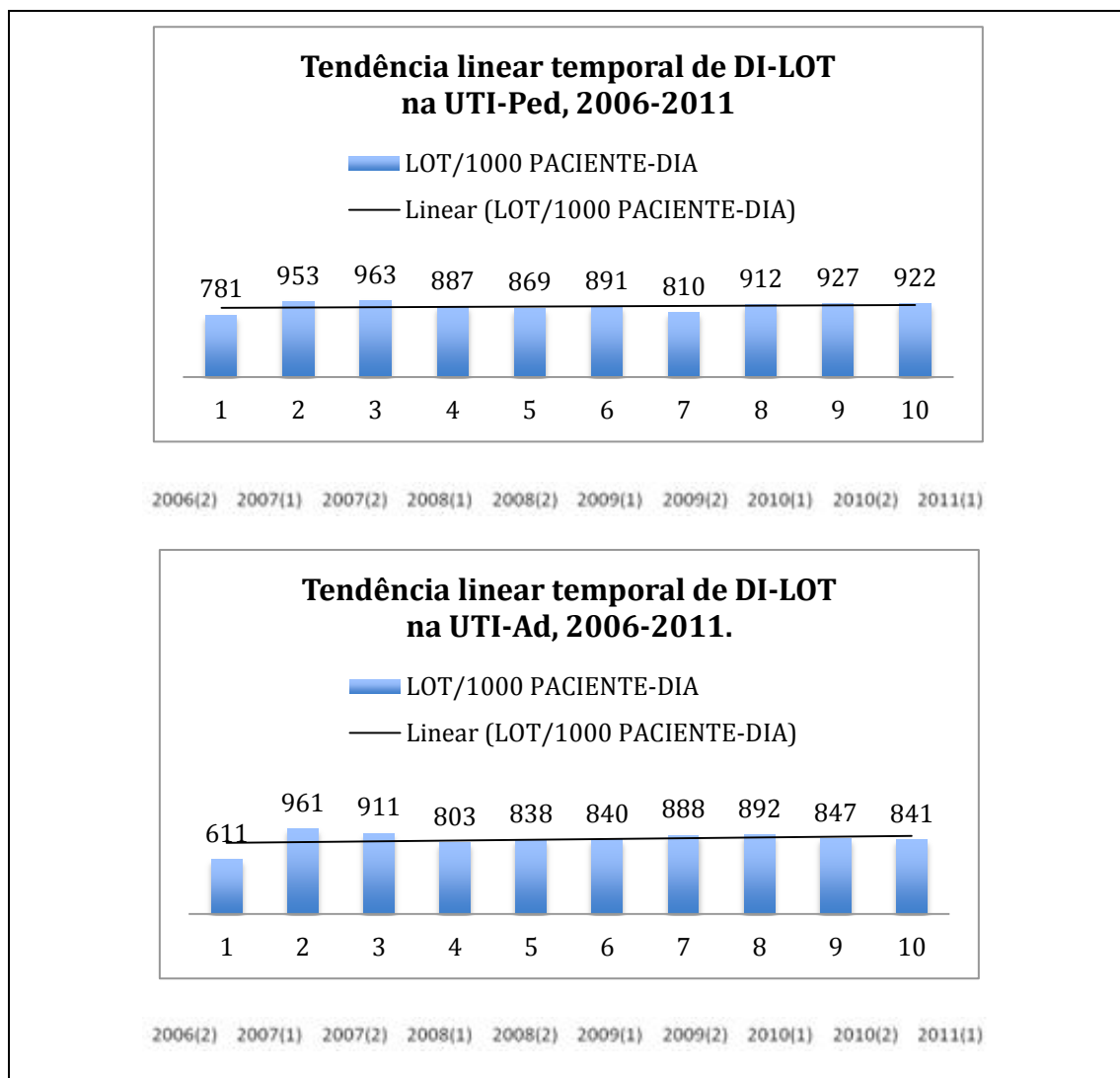


Figura 03- Tendência linear temporal semestral da DI-LOT nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe. Legenda: LOT= duração da terapia; DI=densidade de incidência.

A análise individualizada dos tipos de antimicrobianos mais utilizados (em DOT) nas duas UTIs revelou diferenças importantes: na UTI-AD os antibióticos mais usados foram os cabapenêmicos, na UTI-PED foi o cefepime, uma cefalosporina de quarta geração. O segundo lugar também foi ocupado por diferentes antimicrobianos, ceftriaxone na UTI-AD e glicopeptídeos na UTI-PED. Houve coincidência apenas na quinta posição ocupada pelos antifúngicos nas duas unidades (Figura 03)

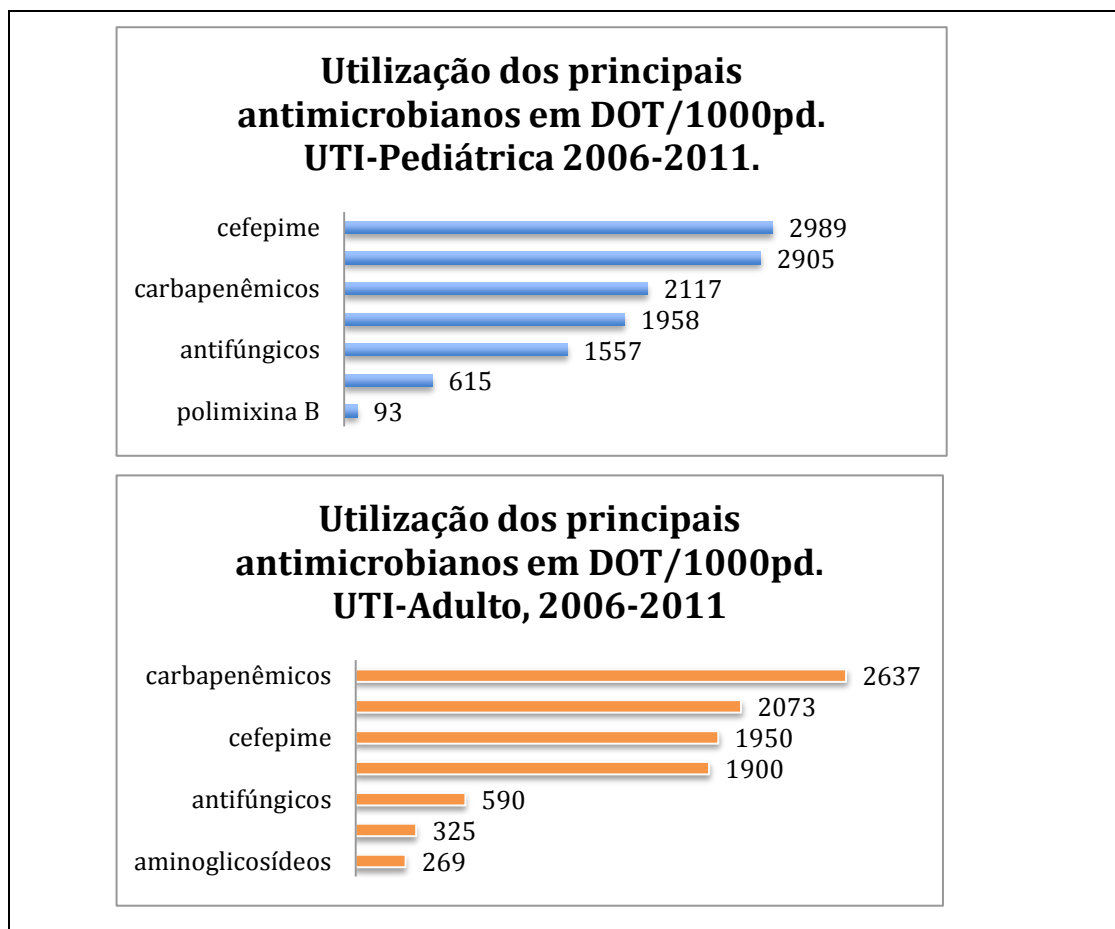


Figura 03- Utilização dos principais antimicrobianos, em DI-DOT/1.000 paciente-dia, nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED) e adulta (UTI-AD), de julho de 2006 a junho de 2011, em um Hospital Público de Sergipe. Legenda: DI=densidade de incidência; DOT=dias de terapia

As diferenças entre as duas unidades intensivas foram avaliadas em relação aos principais antimicrobianos pelo Teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Apenas a ceftriaxona e os carbapenênicos foram utilizados de forma semelhante nas duas unidades, com medianas de DOT_(s) próximas ($p>0,05$). Os demais antimicrobianos tiveram uso diferente nas duas unidades

A observação da tendência de uso de antimicrobianos comparando as duas unidades intensivas revelou comportamento oposto de uso apenas para a ceftriaxona, com queda na UTI-PED e crescimento na UTI-AD e glicopeptídeos que permaneceu estável na UTI-PED com crescimento na UTI-AD. Para os aminoglicosídeos houve crescimento nas duas unidades, com aumento discreto na UTI-PED e expressivo na UTI-AD, acontecendo o inverso para os antifúngicos.

DISCUSSÃO

O presente estudo visou retratar a tendência de uso de antimicrobianos, contribuindo desta forma para o aprimoramento do controle desses medicamentos em unidades de terapia intensiva.

As UTIs são os setores com maior consumo de antimicrobianos, devido às condições críticas de saúde dos pacientes, submetidos a diversos procedimentos médicos e com sistema imune comprometido (Gastmeier et al., 2006). Estes pacientes têm de cinco a dez vezes mais probabilidades de contrair infecções, o que representa cerca de 20% do total das infecções hospitalares, o que demanda a utilização de antimicrobianos mais potentes, onerando os custos da assistência à saúde (Goldman et al., 2007; Larson et al., 2007).

Os dados relacionados à intensidade do uso de antimicrobianos entre os pacientes de UTI-AD foi similar ao apresentado em outra pesquisa. No estudo desenvolvido por Candeloro e colaboradores (2012) foram encontrados dados similares, com 1.368,5 DOT/1.000 paciente-dia, o que evidencia um consumo elevado desses fármacos em UTI, quando comparado com estudos que analisaram dados gerais do hospital, como o de Pakys et al. 2008, que desenvolveu um estudo em hospitais universitários nos Estados Unidos e evidenciou taxa global de 855 DOT/1.000 paciente-dia. Por conseguinte, percebe-se o uso mais elevado em UTI e a relevância de programas de uso racional de antimicrobianos.

Em relação à outra unidade de medida utilizada (LOT), de forma geral, observou-se que a razão de esquemas terapêuticos utilizados foram inferiores a dois antimicrobianos nas duas unidades, com taxas mais elevadas na unidade pediátrica quando comparado com a unidade de adultos. O único estudo identificado na literatura com esta definição (LOT) foi realizado nos Estados Unidos, por Polk e colaboradores (2011) com 70 hospitais, envolvendo pacientes adultos, distinguindo o uso desses medicamentos por especialidades clínicas e percebe-se que a razão de LOT em relação ao DOT aumenta de acordo com a complexidade do quadro clínico. Tanto o LOT quanto o DOT, apresentaram valores inferiores aos dados deste estudo, o que seria esperado, devido ao uso mais elevado em pacientes de UTI. Estes dados evidenciam que o uso de antimicrobianos aumenta de acordo com condições clínicas mais complexas.

Em ambas as unidades, houve uso superior a 80% de antimicrobianos durante o estudo em UTI, quando comparado com dados gerais do hospital. Na UTI-PED, o uso foi

mais elevado, sendo que este dado corrobora com outro estudo americano, elaborado por Pakys e colaboradores (2009), que menciona o uso mais elevado em pacientes pediátricos de 91 hospitais. Em parte, este fato está associado ao período de tratamento mais prolongado na unidade pediátrica, que por seguinte ocasiona uso mais elevado de antimicrobianos, entretanto fica evidente a necessidade de realizar novas investigações sobre as causas do elevado uso destes fármacos.

Em um estudo espanhol, que envolveu 415 UTI-AD, apontou taxa de uso de 62, 2%. Em outros estudos nacionais realizados em UTI-AD, Carneiro (2006) apontou o percentual de 73% de uso e Lima e colaboradores (2007) evidenciaram que todos os pacientes receberam algum tipo de agente anti-infeccioso, enquanto estiveram internados. Tais dados salientam o uso mais elevado em nível nacional quando comparado com estudos internacionais (Parkys et al., 2009; Grohskopf et al., 2005). Diante disso, é fundamental investir em políticas de promoção do uso racional de antimicrobianos, principalmente por meio da sensibilização e capacitação dos prescritores.

O presente estudo evidenciou predominância do uso de antibacterianos, em relação aos antifúngicos, com resultados superiores aos encontrados por Caneloro e colaboradores (2012), que desenvolveram uma pesquisa em UTI-AD, utilizando a unidade de medida DOT. Os dados demonstraram que 94% dos antimicrobianos eram antibacterianos e 6% de antifúngicos, o que evidencia a predominância de infecções bacterianas em UTI. Vale ressaltar que entre os pacientes pediátricos o uso de antifúngicos foi maior, o que sugere a incidência de infecções fúngicas mais elevada nestes pacientes. Logo, entre os pacientes pediátricos a prescrição e uso destes fármacos requer maior atenção no desenvolvimento de novos estudos para definir as causas deste uso elevado.

De acordo com os resultados apresentados, percebe-se a mudança significativa do uso de antimicrobianos ao longo do tempo. Esta mudança pode estar associada às seguintes variáveis: uso indevido, aumento da frequência de infecção hospitalar e padrão de resistência. Entretanto, essas variáveis são de difícil controle em estudos temporais, o que dificulta definir a influência de cada uma nos resultados apresentados. Para realizar este controle, os trabalhos prospectivos são mais indicados, por permitirem observar a justificativa do uso desses medicamentos, o que possibilita avaliar se estes fármacos foram utilizados de forma racional e realizar ações de intervenção para otimizar a prescrição destes fármacos (Caneloro et al. 2012).

Em relação à densidade de uso desses fármacos, o mesmo foi mais elevado entre pacientes pediátricos, quando comparado com pacientes adultos. Tais dados foram divergentes dos resultados encontrados por Pakys e colaboradores (2009), em um estudo retrospectivo de seis anos, que envolveu 20 centros de saúde dos Estados Unidos, incluindo pacientes pediátricos e adultos. Estes autores mostraram que o uso destes fármacos em pacientes pediátricos ficou entre 551 e 194 antimicrobianos por 1.000 paciente-dia, com dados inferiores entre adultos, com uso de 855 a 153 antimicrobianos por 1.000 paciente-dia. Apesar do uso mais elevado entre pacientes pediátricos, a intensidade de uso desses fármacos praticamente não se alterou, sendo que entre os adultos, houve aumento considerável. Estes dados demonstram que entre pacientes pediátricos em estado crítico o uso desses fármacos é mais elevado, o que requer maior atenção quanto ao desenvolvimento de microrganismos multirresistentes.

Dentre os antimicrobianos mais utilizados, a predominância dos beta-lactâmicos (com destaque para as cefalosporinas), assemelha-se com os resultados de outros estudos (Polk et al., 2007, Polk et al., 2011). Na UTI-PED outros antimicrobianos com uso elevado foram os glicopeptídeos e antifúngicos e quanto à UTI-AD, os resultados se assemelharam com as cefalosporinas, seguido dos glicopeptídeos e carbapenêmicos. Estes dados apresentaram relativa semelhança com outros estudos desenvolvidos em UTI (Candeloro et al., 2012; Kuster et al., 2008). Os dados sugerem que o uso de antimicrobianos de amplo espectro foi a maior parte das terapêuticas realizadas, muitas vezes adotado no tratamento empírico, que nem sempre representa a terapêutica adequada. Para verificar se esses medicamentos foram prescritos de forma indevida ou excessiva, são necessários estudos que avaliem se a indicação de uso foi adequada de acordo com os sinais e sintomas clínicos e principalmente por meio de resultados de antibiogramas.

A prevalência do uso desses fármacos foi semelhante a outros estudos em UTI, em que as cefalosporinas e glicopeptídeos surgem como as mais utilizadas em unidade pediatria e de adulto, tanto em dados gerais dos hospitais, quanto em unidades críticas (Candeloro et al., 2012; Pakys et al., 2009; Polk et al., 2007). O cefepime foi o único antimicrobiano que não teve crescimento de uso na UTI-AD, caindo na UTI-PED junto com o ceftriaxone. Ao avaliar somente a UTI-AD, os dados deste estudo corroboram com outras pesquisas. Segundo Curcio e colaboradores (2011), o uso de antimicrobianos predispõe as infecções resistentes, sendo que os carbapenêmicos foram os antibacterianos

mais prescritos na América Latina UTI, seguido por vancomicina, piperacilina-tazobactam e cefalosporinas. O estudo nacional realizado por Carneiro (2006) constatou que os antimicrobianos mais utilizados foram as cefalosporinas de terceira e quarta geração, seguido de carbapenêmico, glicopeptídeos. Parte do uso elevado destes medicamentos, possivelmente ocorre em devido ao uso indevido destes fármacos de amplo espectro. Outros estudos desenvolvidos em hospitais dos Estados Unidos mostraram a tendência de aumento do uso dos antimicrobianos de amplo espectro, o que causa preocupação, quanto à elevação de resistência microbiana (Polk et al., 2011; Pakys et al., 2009). Em consequência, esses fármacos estão mais propensos à promover o desenvolvimento de microrganismos multirresistentes, o que evidencia a necessidade de monitoramento dos antimicrobianos mais utilizados em cada instituição.

As organizações internacionais têm recomendado o monitoramento das tendências do uso de antimicrobianos e a realização de correlações com a resistência microbiana (CDC, 2013; Siegel et al., 2006). De acordo com o levantamento bibliográfico realizado, os dados descritos nesta investigação representam os primeiros esforços da literatura científica para responder estas recomendações, em que foram relacionadas às UTI-PED e UTI-AD, por meio das unidades de medida DOT e LOT.

No que concerne às limitações do estudo, não foi possível definir a duração da terapia de cada antimicrobiano. Este fato ocorre devido ao formato de coleta de informações mensais por leito, em detrimento do acompanhamento por paciente. Outro ponto relevante foi a ausência da quantidade de doses e a quantidade de antimicrobianos utilizados em gramas, o que permitiria analisar uma possível discrepância entre a unidade de medida DOT e DDD. Apesar das limitações desta última unidade, a mesma pode ser útil para o controle da multirresistência quando analisada em conjunto com o DOT, por permitir analisar a intensidade (em gramas) de uso desses fármacos (Polk et al., 2007). Outras informações relevantes que não foram possíveis ser apresentadas neste estudo são: a indicação da prescrição dos antimicrobianos, se o tratamento foi empírico ou por meio de resultados de antibiogramas (Schwartz et al., 2011).

O estudo apresentou viés na coleta de dados na UTI-PED. Os formulários correspondentes aos meses de maio e outubro de 2007 não foram coletados. O motivo desta falha na coleta foi atribuído à mudança de endereço físico, para reforma parcial do hospital em estudo. Ante ao exposto percebe-se que a busca ativa como método de coleta de dados também pode apresentar falhas (Schwartz et al., 2011).

Vale ressaltar que este estudo não tem como finalidade apontar o DOT e LOT como única estratégia para mensurar o uso desses fármacos, mas reiterar a relevância do monitoramento do uso de antimicrobianos por meio de uma estratégia viável e fidedigna, para as instituições hospitalares, de acordo com a realidade de cada serviço. Diante disso, as discussões relacionadas à unidade de medida mais eficiente, ainda permanece em discussão entre pesquisadores (Polk et al., 2011).

Por outro lado, este estudo também apresenta alguns aspectos positivos: é um dos primeiros a comparar UTI-AD e UTI-PED. De acordo com o levantamento realizado, estes dados em UTI têm sido relatados de forma parcial (utilizado DOT/1.000 paciente-dia em adultos) e apenas um estudo com pacientes pediátricos sem delimitação em unidades críticas (Candeloro et al., 2012; Pakys et al., 2009).

Até este momento ainda não foram encontrados outros trabalhos na América Latina, que tenham utilizado alguma destas unidades de medida para analisar o uso de antimicrobiano. Em nível local, este se caracteriza como o primeiro estudo de levantamento de uso desses medicamentos no respectivo hospital. Tal fato gera perspectivas para o desenvolvimento de novos estudos que envolvam a inclusão de dados complementares como: diferenças do perfil microbiológico, condições clínicas dos pacientes de UTI. Assim, será possível realizar comparações com outras instituições e com o uso das referidas unidades de medida.

CONCLUSÃO

Foi possível concluir que o uso de antimicrobianos nestas unidades foi considerado elevado, quando comparado com estudos internacionais, o que reforça a necessidade do monitoramento desses fármacos. Além disso, foi possível perceber que o uso dos antimicrobianos foi maior entre os pacientes pediátricos, com a tendência de aumento no uso destes medicamentos, em ambas as unidades analisadas. As principais causas do uso elevado destes fármacos, possivelmente estão relacionadas ao uso indevido e ao aumento da multirresistência dos microrganismos infectantes.

Por fim, a realização deste estudo pode servir como base para estudos posteriores e os dados obtidos podem ser utilizados por pesquisadores, gestores, instituições e profissionais envolvidos na elaboração das estratégias de uso racional de antimicrobianos em UTI.

REFERÊNCIAS

Candeloro CL, Kelly LM, Bohdanowicz E, Martin CM, Bombassaro AM. Antimicrobial use in a critical care unit: a prospective observational study. *Int J Pharm Pract* 2012; 20 (3): 164-71.

Carneiro JCO. Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral: correlação com a resistência bacteriana. (Dissertação de Mestrado) 107 f. - Universidade de Brasília [Internet]. 2006 [acesso em 01 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/5221>

Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr; 33 (4): 354-61.

Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control* [Internet]. 2006; [acesso em 12 de jan de 2012]. 34(51): 55-63. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/16735152>

Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008 Dec; 36 (6): 549-59.

Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr; 33 (4): 346-53.

Larson E, Quiros D, Giblin T, Lin S. Relationship of antimicrobial control policies and hospital and infection control characteristics to antimicrobial resistance rates. *Am J Crit Care* 2007 Mar; 16 (2): 110-20.

MacDougall C, Polk RE. Variability in Rates of Use of Antibacterials Among 130 US Hospitals and Risk-Adjustment Models for Interhospital Comparison. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Mar; 29 (3): 203-11.

Paskovaty A, Pflomm JM, Myke N, Seo SK. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2005 Jan; 25 (1): 1-10.

Pakyz AL, MacDougall C, Oinonen M, Polk RE. Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern Med* 2008 Nov 10; 168 (20): 2254-60.

Polk RE, Hohmann SF, Medvedev S, Ibrahim O. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis* 2011 Dec; 53 (11): 1100-10.

Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007 Mar 1; 44 (5): 664-70.

Rodrigues, RM. Terapia antimicrobiana seqüencial: impacto de uma intervenção na adesão em um hospital universitário do Brasil. 2008. 68 f. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.

With K, Besthorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection*. 2009 Aug; 37 (4): 349-52.

Santos AAM, Lopes FFP, Cardoso MRA, Serufo JC. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Pesquisas Hospitalares. Em Busca de Excelência: Fortalecendo o Desempenho Hospitalar em Brasil. Diagnóstico do Controle da Infecção Hospitalar no Brasil [Internet]. Maio de 2005 [acesso em 04 de Novembro de 2012]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/Infectes%20Hospitalares_diagnostico.pdf