

PRISCILA ROSALBA DOMINGOS DE OLIVEIRA

**Impacto da restrição ao uso da cefepima na
sensibilidade dos bacilos Gram-negativos em
infecções hospitalares de um hospital
ortopédico terciário**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de: Ortopedia e Traumatologia
Orientadora: Profa. Dra. Ana Lucia Lei Munhoz Lima

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Priscila Rosalba Domingos de
Impacto da restrição ao uso da cefepima na sensibilidade dos bacilos Gram-negativos em infecções hospitalares de um hospital ortopédico terciário / Priscila Rosalba Domingos de Oliveira. -- São Paulo, 2010.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ortopedia e Traumatologia.
Orientadora: Ana Lucia Lei Munhoz Lima.

Descritores: 1.Estudos ecológicos 2.Infecção hospitalar 3.Resistência microbiana a medicamentos 4.Bacilos Gram-negativos 5.Cefepima

USP/FM/DBD-266/10

Não é o mais forte que sobrevive, nem o mais inteligente, mas o que melhor se adapta às mudanças.

Charles Darwin

AGRADECIMENTOS

A toda a equipe da Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto de Ortopedia e Traumatologia meus sinceros agradecimentos por toda a colaboração na realização deste trabalho:

Profa. Dra. Ana Lúcia Lei Munhoz Lima

Enfa. Adriana Pereira de Paula

Enfa. Cássia da Silva Félix

Farm. Karine Dal Paz

Sra. Isabel Bringuer

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a. ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de equações	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Correlação entre o padrão de consumo de antimicrobianos e o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares	6
1.2. Análises dos impactos de modificações no padrão de prescrição intra-hospitalar de antimicrobianos sobre o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares	13
2. OBJETIVO	21
3. MÉTODOS	22
3.1. Obtenção dos dados do perfil de ocupação e mortalidade hospitalar durante os períodos do estudo	23
3.2. Obtenção das taxas de infecção hospitalar durante os períodos do estudo	24
3.3. Obtenção dos dados relativos ao consumo de antimicrobianos	25
3.4. Obtenção dos dados relativos aos bacilos Gram-negativos envolvidos em infecções hospitalares e seus perfis de sensibilidade aos antimicrobianos	29
3.5. Análise estatística	37
4. RESULTADOS	38
4.1. Análise dos dados de ocupação e mortalidade hospitalar	38
4.2. Análise das taxas de infecção hospitalar	39
4.3. Análise dos dados relativos ao consumo de antimicrobianos	39
4.4. Análise dos dados relativos aos bacilos Gram-negativos envolvidos em infecções hospitalares e seus perfis de sensibilidade aos antimicrobianos	45
5. DISCUSSÃO	60
6. CONCLUSÕES	70
7. REFERÊNCIAS	71

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ed.	edição
et al.	e outros
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

LISTA DE SIGLAS

ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BGN	Bacilos Gram-negativos
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CIH	Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
DDD	Dosagem Diária Definida
EARSS	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance System</i>
ESBL	Beta-lactamase de espectro estendido
ESCMID	<i>European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IOT	Instituto de Ortopedia e Traumatologia
MYSTIC	<i>Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
SAM	Sistema de Administração de Materiais
SIGH	Sistema de Informação e Gestão Hospitalar
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Resumo dos estudos que correlacionaram o padrão de consumo de antimicrobianos com o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares	12
Quadro 2 -	Estudos que analisaram o impacto de modificações no padrão de prescrição intra-hospitalar de antimicrobianos sobre o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares	19
Quadro 3 -	Descrição da metodologia de cálculo das variáveis de ocupação e mortalidade hospitalar	24
Quadro 4 -	Metodologia de cálculo da taxa geral de infecção hospitalar	25
Quadro 5 -	Valores de DDD utilizados para cálculo no estudo	28
Quadro 6 -	Períodos de tempo de incubação considerados para definição das infecções como hospitalares	31
Quadro 7 -	Critérios diagnósticos de infecção de sítio cirúrgico	32
Quadro 8 -	Critérios diagnósticos para pneumonia por patógenos bacterianos comuns ou fungos filamentosos e achados laboratoriais específicos	33
Quadro 9 -	Critérios diagnósticos de infecção de corrente sanguínea	34
Quadro 10 -	Critérios diagnósticos de infecção do trato urinário	35
Quadro 11 -	Resumo das normas recomendadas pelo <i>CLSI</i> para elaboração de antibiogramas cumulativos	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Tela de apresentação do SAM	26
Figura 2 -	Tela de apresentação do SIGH.....	30
Figura 3 -	Gráfico com os consumos mensais dos antimicrobianos selecionados no IOT de maio/2005 a maio/2009.....	40
Figura 4 -	Gráfico com os consumos mensais dos antimicrobianos agrupados por classes no IOT de maio/2005 a maio/2009.....	42
Figura 5 -	Classificação dos micro-organismos envolvidos em infeções hospitalares no IOT no período de maio/2005 a abril/2007	47
Figura 6 -	Micro-organismos com número de isolados superior a 30 no IOT no período de maio/2005 a abril/2007 e que foram selecionados para as análises de sensibilidade aos antimicrobianos	48
Figura 7 -	Classificação dos micro-organismos envolvidos em infeções hospitalares no IOT no período de maio/2005 a abril/2007	50
Figura 8 -	Micro-organismos com número de isolados superior a 30 no segundo período do estudo e que foram selecionados para as análises de sensibilidade aos antimicrobianos.....	51
Figura 9 -	Porcentuais de sensibilidade de <i>A. baumannii</i> frente aos antimicrobianos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009	52
Figura 10 -	Porcentuais de sensibilidade de <i>P. aeruginosa</i> frente aos antimicrobianos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009	54
Figura 11 -	Porcentuais de sensibilidade de <i>K. pneumoniae</i> frente aos antimicrobianos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009	55
Figura 12 -	Porcentuais de sensibilidade de <i>Enterobacter</i> spp. frente aos antimicrobianos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009	57

Figura 13 -	Incidências de <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i> produtoras de ESBL no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.....	59
--------------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Taxas de ocupação e mortalidade hospitalar no IOT para os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a abril/2009 e o resultado da comparação entre estes períodos.....	38
Tabela 2 -	Taxas de infecção hospitalar no IOT para os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio /2007 a abril/2009 e o resultado da comparação entre estes períodos	39
Tabela 3 -	Descrição do consumo dos antimicrobianos isoladamente no IOT para os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio /2007 a abril/2009 e o resultado da comparação entre estes períodos	43
Tabela 4 -	Descrição do consumo dos antimicrobianos por classe no IOT para os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio /2007 a abril/2009 e o resultado da comparação entre estes períodos	44
Tabela 5 -	Micro-organismos envolvidos em infecções hospitalares no IOT no período de maio/2005 a abril/2007	46
Tabela 6 -	Micro-organismos envolvidos em infecções hospitalares no IOT no período de maio/2007 a maio/2009	49
Tabela 7 -	Comparação das incidências de BGN como causadores de infecção hospitalar no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009	51
Tabela 8 -	Comparação dos perfis de sensibilidade de <i>A. baumannii</i> aos diferentes antibióticos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.	53
Tabela 9 -	Comparação dos perfis de sensibilidade de <i>P. aeruginosa</i> aos diferentes antibióticos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.....	54
Tabela 10 -	Comparação dos perfis de sensibilidade de <i>K. pneumoniae</i> aos diferentes antibióticos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.....	56
Tabela 11 -	Comparação dos perfis de sensibilidade de <i>Enterobacter</i> spp. aos diferentes antibióticos no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009	58

Tabela 12 -	Comparação das Incidências de <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i> produtoras de ESBL no IOT entre os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009	59
--------------------	---	----

LISTA DE EQUAÇÕES

- Equação 1** - Conversão do consumo de antimicrobianos para DDD..... 27
- Equação 2** - Cálculo do consumo de antimicrobianos em DDD por 1000
pacientes-dia..... 28

RESUMO

Oliveira PRD. *Impacto da restrição ao uso da cefepima no perfil de sensibilidade dos bacilos Gram-negativos em infecções hospitalares de um hospital ortopédico terciário* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 79p.

INTRODUÇÃO: Nas últimas décadas, a resistência antimicrobiana tornou-se um problema de saúde pública em nível global. A interação entre o consumo de antibióticos e o desenvolvimento de resistência é de particular interesse com relação aos bacilos Gram-negativos (BGN), cuja crescente resistência aos antibióticos disponíveis tem representado um grande desafio ao tratamento das infecções por eles causadas. **OBJETIVO:** Avaliar o impacto da restrição ao uso da cefepima sobre o perfil de sensibilidade a antimicrobianos dos BGN envolvidos em infecções hospitalares em um hospital ortopédico terciário. **MÉTODOS:** Em maio de 2007, o uso da cefepima foi restrito no IOT-HCFMUSP. Foram analisados e comparados os dados relativos a ocupação, mortalidade hospitalar e taxas gerais de infecção hospitalar em ambos os períodos, além dos dados relativos ao consumo de antimicrobianos e perfil de resistência dos BGN relacionados a infecções hospitalares de dois períodos: de maio de 2005 a maio de 2007 (24 meses anteriores à restrição ao uso da cefepima - primeiro período) e maio de 2007 a maio de 2009 (24 meses posteriores à restrição - segundo período). **RESULTADOS:** Não houve diferenças entre os dois períodos na média de permanência hospitalar em dias e na taxa de mortalidade hospitalar. Não houve diferença significativa nas taxas gerais de infecção hospitalar entre os períodos. O consumo de amicacina, aztreonam, ertapenem e levofloxacino aumentou de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no segundo período, enquanto o consumo de cefepima, colistina e imipenem/cilastina diminuiu de forma significativa ($p < 0,05$). Não houve diferença na incidência de BGN como causadores de infecção hospitalar entre os dois períodos estudados. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. foram os BGN mais frequentes em ambos os períodos. Após a restrição da cefepima, a sensibilidade de *A. baumannii* melhorou frente à gentamicina ($p = 0,001$) e piorou frente ao imipenem ($p < 0,001$). Não houve diferença no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos testados para *P. aeruginosa* entre os dois períodos. No segundo período do estudo, a sensibilidade de *K. pneumoniae* melhorou frente ao ciprofloxacino ($p = 0,049$). Após a restrição da cefepima, a sensibilidade de *Enterobacter* spp. melhorou de forma frente ao ciprofloxacino ($p = 0,043$). Não houve alteração significativa na incidência de enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL). **CONCLUSÕES:** Após a implantação da restrição à cefepima, não houve diferenças na incidência geral dos BGN como causadores de infecção. Para *A. baumannii*, após a restrição, houve melhora no perfil de sensibilidade frente à gentamicina e piora frente ao imipenem. Para *P. aeruginosa*, não houve alterações significantes no perfil de sensibilidade. Com relação a *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. houve melhora significativa na sensibilidade frente ao ciprofloxacino. Não houve diferenças nas incidências de *K. pneumoniae* e *E. coli* produtoras de ESBL entre os dois períodos estudados.

Descritores: estudos ecológicos, infecção hospitalar, resistência microbiana a medicamentos, bacilos Gram-negativos, cefepima

SUMMARY

Oliveira PRD. *Impact of restriction on the use of cefepime in the susceptibility of Gram-negative bacteria involved in nosocomial infections in a tertiary orthopaedic hospital* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 79p.

BACKGROUND: In recent decades, antimicrobial resistance has become a public health problem globally. The interaction between antibiotic consumption and resistance development is of particular interest with respect to the Gram-negative bacilli (GNB), whose growing resistance to available antibiotics has represented a great challenge for the treatment of infections caused by them. **OBJECTIVE:** To evaluate the impact of the restriction on the use of cefepime on the profile of antimicrobial susceptibility of GNB involved in nosocomial infections in a orthopaedic tertiary hospital. **METHODS:** In May 2007, the use of cefepime was restricted at our hospital. We compared the data on occupation, hospital mortality rates and general hospital infection in two periods: from May 2005 to May 2007 (24 months prior to the restriction on the use of cefepime - first period) and May 2007 to May 2009 (24 months after this restriction - second period). Data on antimicrobial consumption and antimicrobial resistance profile of GNB-related nosocomial infections in both periods were also analyzed and compared. **RESULTS:** There were no differences between the two periods in the average hospital stay in days and in hospital mortality rate. There was no significant difference in overall rates of nosocomial infection between periods. The use of amikacin, aztreonam, ertapenem and levofloxacin increased statistically significant ($p < 0.05$) in second period, while consumption of cefepime, imipenem/cilastin and colistin decreased significantly ($p < 0.05$). There was no difference in the incidence of GNB as agents in cases of nosocomial infection in the two periods studied. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* and *Enterobacter* spp. were the most frequent GNB in both periods. After the restriction of cefepime, the susceptibility of *A. baumannii* improved to gentamicin ($p = 0.001$) and worsened to imipenem ($p < 0.001$). There was no difference in susceptibility to antimicrobials for *P. aeruginosa* between the two periods. In the second period of this study, the susceptibility of *K. pneumoniae* improved to ciprofloxacin ($p = 0.049$). After the restriction of cefepime, the susceptibility of *Enterobacter* spp. improved to ciprofloxacin ($p = 0.043$). There was no significant change in the incidence of Extended spectrum beta lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*. **CONCLUSIONS:** After implementation of the restriction to cefepime, there was no difference in overall incidence of GNB as cause of infection. For *A. baumannii*, after the restriction, there was an improvement in the susceptibility to gentamicin and worsening to imipenem. For *P. aeruginosa*, no significant changes in susceptibility were observed. Regarding *K. pneumoniae* and *Enterobacter* spp. significant improvement in sensitivity to ciprofloxacin was observed. There were no differences in the incidence of ESBL-producing *K. pneumoniae* and *E. coli* between the two periods studied.

Descriptors: ecological studies; cross infection; drug resistance, microbial; Gram-negative bacilli; cefepime

1. INTRODUÇÃO

A capacidade das bactérias em desenvolverem resistência aos antibióticos utilizados para seu tratamento tornou-se evidente já na década de 1940, com o surgimento das primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina^{1,2}. Nas últimas décadas, contudo, a resistência antimicrobiana tornou-se um problema de saúde pública em nível global, particularmente importante no tocante aos agentes causadores de infecções associadas aos cuidados de saúde³. Atualmente existem bactérias responsáveis por infecções nos ambientes hospitalares que são resistentes a todas as classes existentes de antimicrobianos, mostrando o grande potencial de adaptação evolucionária destes agentes². Isto, somado ao fato de que cada vez menos novos antimicrobianos estão sendo viabilizados e introduzidos na prática clínica torna a prevalência crescente destas bactérias com elevado padrão de resistência um assunto que gera crescente preocupação⁴, uma vez que o outrora abundante fluxo de fornecimento pela indústria farmacêutica de antibióticos novos e de espectro cada vez maior tem se mostrado um recurso não renovável⁵. A magnitude deste problema foi reconhecida recentemente por entidades como a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Centers for Disease Control and Prevention (CDC - EUA) e a European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID – União Européia), que definiram como urgentes o estudo dos mecanismos de surgimento e disseminação da

resistência bacteriana aos antimicrobianos, além da definição de estratégias de controle^{3, 6, 7}.

Esta prevalência crescente de micro-organismos com elevado perfil de resistência aos antibióticos é ainda mais importante e preocupante no ambiente hospitalar, no qual vários fatores podem ter influência para sua ocorrência, sendo os principais as práticas locais de controle de infecção, como higienização das mãos e o padrão local de consumo de antimicrobianos⁸. As opções para tentativa de controle de disseminação da resistência bacteriana no cenário hospitalar consistem nas tentativas de modificação ou melhorias em alguns destes fatores como: políticas educacionais para maior adesão dos profissionais às práticas de controle de infecção, principalmente higienização das mãos, e estratégias de racionalização na prescrição de antimicrobianos dentro do hospital^{9,10,11}.

Com relação à importância do padrão de prescrição intra-hospitalar de antibióticos como fator com influência sobre o perfil de resistência antimicrobiana da microbiota nosocomial, já em 1973 foi descrito por Whitehead que a prescrição indiscriminada de antibióticos adicionaria mais um fator, junto aos outros já conhecidos, para a seleção de micro-organismos multirresistentes¹². Atualmente, tornou-se claro que o uso de antimicrobianos favorece o surgimento de cepas bacterianas resistentes. Contudo, sabe-se também que o mecanismo genético utilizados pelas bactérias para adquirir resistência a antibióticos promove não só a sua disseminação no ambiente hospitalar, mas também confere a estabilidade dos genes

de resistência mesmo numa situação posterior de ausência de exposição aos antimicrobianos¹³.

Em 1999, Austin et al. propuseram um modelo matemático que demonstrava a relação entre o consumo de uma determinada classe de antimicrobianos e o surgimento de cepas bacterianas resistentes a ela, considerando o uso de antibióticos como o fator de pressão seletiva para o desenvolvimento de resistência tanto no cenário hospitalar como na comunidade. Segundo este modelo, tipicamente um longo período de resistência em baixo nível precede uma fase de rápido crescimento na resistência, que então atinge um estado de equilíbrio entre as cepas sensíveis e resistentes, com predomínio destas últimas. Na ausência da pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos, o *fitness* das cepas bacterianas não-resistentes é maior e estas predominam. Porém, em um ambiente onde ocorra uso importante de antimicrobianos, a vantagem adquirida pelos genes de resistência ultrapassa a desvantagem que o seu metabolismo mais trabalhoso carrega, e as cepas portadoras destes genes sobressaem na competição com as cepas não-resistentes e tornam-se predominantes. Ainda neste modelo, os autores sugerem que, uma vez que a resistência bacteriana atinja níveis endêmicos, reduções no consumo de antimicrobianos e na pressão seletiva exercida por eles trariam vantagens muito pequenas para as cepas não resistentes; isto implicaria a emergência de resistência ocorrer de forma muito mais rápida que a sua redução, mesmo num novo cenário de menor pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos¹⁴.

Essa interação entre o consumo de antibióticos e o desenvolvimento de resistência a eles pelas bactérias é de particular interesse no tocante aos bacilos Gram-negativos (BGN), cujo padrão de desenvolvimento de resistência tem representado um grande desafio ao tratamento das infecções por eles causadas nos dias atuais. Estes agentes passaram, a partir da década de 1980 do século passado, a assumir um papel cada vez mais importante como causadores de infecção, particularmente as relacionadas aos serviços de saúde. Desde então, sua galopante capacidade de desenvolvimento de resistência foi tornando cada vez mais restrito o grupo de drogas com propriedades terapêuticas, chegando aos dias atuais em que há cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* definidas como extremamente resistentes, para as quais não existe sensibilidade a nenhum antimicrobiano existente⁴.¹⁵. Esse padrão de multirresistência geralmente é reflexo de mutações nos mecanismos de efluxo, permeabilidade e expressão de beta-lactamases cromossômicas. Para *P. aeruginosa*, uma simples mutação leva à perda de uma porina específica à ação de carbapenêmicos, OprD, e à resistência a esta classe de drogas. As metalobetalactamases também tem papel importante nesta resistência, dentre estas VIM e IMP são as mais relatadas, sendo que, em nosso meio, também tem importância a disseminação clonal de SPM-1. Para *A. baumannii*, a resistência geralmente reflete a aquisição de genes, sendo ISAb_a-1 o mais freqüente e que leva a uma maior expressão de AmpC cromossômica e betalactamases OXA-51¹⁶.

Dentre as enterobactérias, também preocupa a incidência crescente de infecções por agentes produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), sendo predominante atualmente a resistência mediada por estas enzimas com mutações em CTM-X. Tem sido descrita também a emergência de cepas de enterobactérias, particularmente *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, resistentes inclusive aos carbapenêmicos. Para *K. pneumoniae*, um mecanismo importante para aquisição desta resistência é a aquisição carbapenemases do tipo KPC^{16, 17}.

Este problema também tem se mostrado de particular importância em nosso meio, conforme demonstrado por dados do estudo SENTRY, iniciado em 1997 para monitoramento, em escala global, do espectro de bactérias relacionadas a infecções e seus padrões de resistência aos antimicrobianos. Os dados referentes à América Latina demonstraram que os padrões de resistência dos BGN aos antimicrobianos são muito piores neste continente do que na América do Norte e na Europa, particularmente com relação à multirresistência em *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*, além da crescente incidência de enterobactérias produtoras de ESBL. Desde o início do estudo, a prevalência de BGN resistentes a todos os antimicrobianos, com exceção das polimixinas, tem sido crescente¹⁸. No Brasil, em particular, foram demonstrados os maiores índices de todo o continente de resistência ao imipenem para *P. aeruginosa* e de presença de ESBL para as enterobactérias avaliadas¹⁹.

Visto que novas opções terapêuticas para o tratamento das infecções causadas por estes BGN com elevados padrões de resistência não devem estar disponíveis em

um futuro próximo, torna-se imperativo o estudo de medidas que visem melhorar os padrões de sensibilidade destes agentes, possibilitando o uso das drogas disponíveis^{10,15}. Como já foi colocado, a pressão seletiva exercida pelos antibióticos utilizados em um determinado ambiente é fator importante na seleção de microbiota resistente nos ocupantes deste ambiente, assim, o estudo das relações entre o consumo de antibióticos e o desenvolvimento de resistência despertam grande interesse²⁰. Em especial, são de interesse estudos que mostrem os efeitos da modificação do padrão de prescrição de antibióticos no combate à emergência de resistência em cepas de BGN¹⁰.

A partir da década de 1990 do século passado, estudos foram realizados tanto na tentativa de correlacionar o consumo de antimicrobianos com o padrão de sensibilidade dos BGN, quanto na tentativa de verificar o impacto das mudanças no padrão de prescrição de antibióticos na resistência, cujos resultados são descritos a seguir:

1.1. Correlação entre o padrão de consumo de antimicrobianos e o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares

Em 2001, Vlahovic-Palcevski et al. publicaram um estudo sobre os resultados da correlação entre o consumo de antimicrobianos e a resistência antimicrobiana em três diferentes hospitais na Croácia, sendo um hospital universitário, um hospital geral e

outro especializado no atendimento a doenças infecciosas. Os autores observaram, durante um período de seis meses, altas taxas de utilização de antibióticos e altos níveis de resistência nos agentes estudados. *E. coli* foi o agente mais encontrado, com 51% das cepas resistentes a ampicilina, 23% resistentes à associação entre amoxicilina e ácido clavulânico e 22% resistentes a combinação entre ampicilina e sulbactam. Neste estudo, o hospital que apresentava o maior consumo de antimicrobianos foi também o que apresentou a maior taxa de bactérias com maior padrão de resistência¹².

Mutnick et al. , em 2004, reportaram os resultados do programa MYSTIC (*Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*) , formado por uma rede internacional de hospitais que utilizam carbapenêmicos, particularmente meropenem. Neste estudo, foram relatados os resultados de quatro anos de observação referentes a hospitais dos EUA que participam desta rede, com foco em agentes Gram-negativos. Observou-se uma relação entre o consumo de meropenem, ciprofloxacino e ceftazidima e a incidência de *P. aeruginosa* resistente a estes agentes, sendo que uma queda observada no consumo de meropenem associou-se a queda na resistência a este agente e um aumento no consumo de ciprofloxacino, a um aumento nas taxas de resistência à referida bactéria. No caso da ceftazidima, um aumento inicial de seu uso durante o período estudado correlacionou-se a aumento da resistência de *P. aeruginosa* a este antibiótico, sendo que posterior queda no uso relacionou-se a queda na resistência. Com relação às enterobactérias, os autores encontraram correlações

entre aumentos no uso de ciprofloxacino e piperacilina/tazobactam e aumentos nas taxas de resistência a estes antimicrobianos²¹.

Oteo et al., em 2005 publicaram dados da EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*), uma rede formada por hospitais europeus para coleta e comparação de dados relativos à resistência bacteriana em infecções invasivas. Neste estudo, os autores descrevem e analisam a evolução da resistência antimicrobiana de *E. coli* em relação ao uso de antimicrobianos durante os anos de 2001 a 2003. Foram incluídas cepas isoladas em sangue e líquido. Os autores encontraram um aumento significativo na resistência a ciprofloxacino ao final do período observado, correspondente a um aumento no uso de quinolonas. Também foi descrito um aumento na incidência de cepas produtoras de ESBL⁷.

Ainda no tocante à relação entre o consumo de antimicrobianos e a resistência bacteriana, em 2006 Meyer et al. publicaram um estudo com resultados de vigilância realizado entre 2001 e 2004 em 40 unidades de terapia intensiva na Alemanha. No período observado, os principais antibióticos consumidos foram penicilinas com inibidor de beta-lactamase, quinolonas, cefalosporinas de segunda e terceira geração e penicilinas de amplo espectro. Nos três anos do estudo, embora o consumo total de antimicrobianos tenha permanecido estável, houve aumento estatisticamente significativo no consumo de penicilinas de amplo espectro e queda no consumo de penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamase. No mesmo período, houve

aumento na densidade de resistência de *E. coli* a quinolonas e cefalosporinas de terceira geração²².

Em 2007, Rogues et al. , publicaram estudo investigando a relação entre o consumo intra-hospitalar de antimicrobianos e a incidência de resistência a estes em *S. aureus* e *P. aeruginosa*. O estudo foi realizado no ano de 2002 e envolveu a revisão de dados de 47 hospitais franceses. Para *P. aeruginosa*, houve correlação inicial entre a incidência de cepas resistentes a ceftazidima e o consumo de ceftazidima, ciprofloxacino, levofloxacino, macrolídeos, gentamicina e cefalosporinas de primeira e segunda geração. Após análise por regressão linear múltipla, manteve-se a relação entre o consumo de ceftazidima, levofloxacino e gentamicina e resistência à ceftazidima. Os autores também encontraram relação entre resistência de *P. aeruginosa* a ciprofloxacino e o consumo de fluoroquinolonas e ceftazidima. Outros fatores que estiveram relacionados à resistência para tal agente foram um maior número de leitos de terapia intensiva e, paradoxalmente, a existência de um programa estabelecido para tentativa do controle da disseminação desta bactéria. Não houve relação descrita no estudo entre consumo intra-hospitalar de antimicrobianos e resistência em *S. aureus*, embora os autores descrevam uma correlação entre a incidência de *S. aureus* metilino-resistente e *P. aeruginosa* com elevado padrão de resistência a antimicrobianos⁸.

Van de Sande-Bruinsma et al. publicaram no ano de 2007 os resultados da correlação entre o consumo de antimicrobianos e as taxas de resistência para

Streptococcus pneumoniae e *E. coli* durante os anos de 2000 a 2005. O estudo envolveu a análise de dados de 21 países europeus e compreendeu apenas os dados de resistência relativos a agentes isolados em culturas de sangue. Para a análise do consumo de antimicrobianos, foi considerado não apenas o consumo intra-hospitalar nos países envolvidos, mas também o consumo ambulatorial. Nos resultados, os autores encontraram as maiores proporções de agentes com elevado perfil de resistência nos países que possuíam maior consumo em geral de antimicrobianos. Houve também grande consistência na correlação entre o uso de penicilinas e a resistência a esta classe de drogas para *S. pneumoniae*, bem como na correlação entre o uso de fluoroquinolonas e uma menor sensibilidade a esta classe de antimicrobianos para *E. coli*⁵.

Outro estudo, desta vez publicado em 2009 por Maortua et al. , mostrou os resultados da correlação entre o consumo intra-hospitalar de antibióticos e o padrão de resistência a antimicrobianos para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas envolvidas em infecções nosocomiais em um hospital na Espanha durante o período de 1993 a 2005. Os autores observaram que, no período estudado, houve aumento no consumo de ciprofloxacino, com diminuição significativa na sensibilidade frente a este agente para *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. coli*. Para *E. coli*, ainda, houve uma diminuição na sensibilidade a cefotaxima que se correlacionou com um período de maior consumo de cefalosporinas de terceira geração. Ainda com relação a este agente, os autores notaram que períodos menores do estudo que mostravam maior consumo de

ciprofloxacino e piperacilina/tazobactam correlacionavam-se com menor sensibilidade deste agente para cefalosporinas de terceira geração e associação de amoxicilina com clavulanato. Com relação a *P. aeruginosa*, observou-se que, em todo o período estudado, aumentos no consumo de imipenem e cefalosporinas de terceira geração repercutiam na sensibilidade a ciprofloxacino, com queda desta. O aumento no uso intra-hospitalar de ciprofloxacino, por sua vez, repercutia na queda das taxas de sensibilidade a imipenem e ceftazidima²³.

O quadro 1 mostra, de forma resumida, estes estudos que correlacionaram o padrão de consumo de antimicrobianos com o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares.

Quadro 1 - Resumo dos estudos que correlacionaram o padrão de consumo de antimicrobianos com o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares.

AUTORES	ANO	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	PAÍS/CONTINENTE	TIPOS DE SERVIÇOS	TIPOS DE INFECÇÕES	OBSERVAÇÕES
Vlahovic-Palcevski et al.	2001	12	Croácia	Hospital universitário Hospital geral Hospital Infectologia	Infecções hospitalares	Maior consumo de antimicrobianos correlacionou-se com maior resistência
Mutnick et al.	2004	21	EUA	Rede de hospitais gerais	Infecções hospitalares	Menor sensibilidade para meropenem, ciprofloxacino e ceftazidima correlacionada a maior consumo para <i>P. aeruginosa</i> . Enterobactérias com a mesma relação para ciprofloxacino e piperacilina/tazobactam
Oteo et al.	2005	7	Europa	Rede de hospitais gerais	Infecções invasivas por <i>E. coli</i> (isolados de sangue e líquido)	Resistência a ciprofloxacino relacionada ao consumo de quinolonas
Meyer et al.	2006	22	Alemanha	Unidades de terapia intensiva	Infecções hospitalares	Aumento no consumo de cefalosporinas e maior resistência de <i>E. coli</i> para quinolonas e cefalosporinas de terceira geração
Rogues et al.	2007	8	França	Rede de hospitais gerais	Infecções hospitalares	Resistência de <i>P. aeruginosa</i> a ceftazidima relacionada ao consumo de ceftazidima, levofloxacino e gentamicina
Van de Sande-Bruinsma et al.	2007	5	Europa	Rede de hospitais gerais	Infecções de corrente sanguínea	Maior uso de fluoroquinolonas relacionado a menor sensibilidade em <i>E. coli</i>
Maortua et al.	2009	23	Espanha	Hospital geral	Infecções hospitalares	Consumos maiores de ciprofloxacino, imipenem e cefalosporinas relacionados a menor sensibilidade para estes em <i>P. aeruginosa</i> . Consumo maior de cefotaxima e ciprofloxacino relacionados a menor sensibilidade de <i>E. coli</i> a ciprofloxacino e cefalosporinas. Para <i>E. coli</i> , consumo aumentado de piperacilina/tazobactam relacionado a menor sensibilidade a amoxicilina/clavulanato

1.2. Análises dos impactos de modificações no padrão de prescrição intra-hospitalar de antimicrobianos sobre o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares

Em 1998, Rahal et al. publicaram estudo pioneiro sobre o impacto da restrição do uso de cefalosporinas sobre o padrão de resistência de *Klebsiella* spp. a ceftazidima. Foi escolhido este gênero de bactéria porque representava um problema especial no serviço americano onde foi realizado o estudo. Após um ano de observação, verificou-se que a redução do consumo de cefalosporinas em geral resultou em melhora nos padrões de sensibilidade de *Klebsiella* spp. a ceftazidima. Porém, o menor consumo de cefalosporinas levou a um aumento no consumo de antimicrobianos de outras classes, particularmente imipenem. Dessa forma, ao fim do estudo um efeito inesperado foi encontrado: o aumento na incidência de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem¹.

Bisson et al. publicaram em 2002 estudo mostrando o impacto da restrição do uso de ceftriaxona e ceftazidima sobre a incidência de colonização por *E. coli* e *Klebsiella* spp. produtoras de ESBL em dois hospitais nos EUA. O uso empírico da ceftriaxona foi substituído pela associação entre ampicilina/sulbactam e gentamicina e o uso da ceftazidima, por cefepima. Ao fim do período de um ano, os autores não encontraram impacto desta restrição sobre a incidência de colonização pelas bactérias estudadas¹⁷.

O impacto da restrição das cefalosporinas de terceira geração sobre o perfil de resistência de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. foi estudado por Du et al. Nesse estudo, realizado em uma unidade de terapia intensiva na China e publicado em 2003, os autores demonstraram que, após o período de restrição de um ano, houve melhora no perfil de *Acinetobacter* spp. frente a ciprofloxacino e de *E. coli* e *Klebsiella* spp. frente a ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona e cefepima. Outro achado importante foi a menor mortalidade dos pacientes da referida UTI no período sob restrição de uso das cefalosporinas de terceira geração²⁴.

Cook et al. , em 2004, publicaram estudo com os resultados de um programa de racionalização de uso de antibióticos em um hospital nos EUA. Após quatro anos da implantação deste programa, o consumo de amicacina, ampicilina/sulbactam, aztreonam, cefotaxima, ceftriaxona, imipenem e piperacilina/tazobactam diminuiu de forma estatisticamente significativa, porém não foi acompanhado de alterações no padrão de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares²⁵.

Em 2006 outro estudo foi publicado, desta vez por Chang et al. , analisando o impacto de um programa de controle de prescrição de antimicrobianos sobre os perfis do consumo de antibióticos e da sensibilidade bacteriana em um hospital de Taiwan. Os resultados do período de três meses sob controle foram comparados ao do período imediatamente anterior, também de três meses, sem controle sobre a prescrição. Durante o período sob controle, o consumo de antimicrobianos em geral diminuiu

4.2%, sendo as cefalosporinas o principal grupo de drogas cujo uso foi menor. Com relação aos perfis de sensibilidade, no período sob restrição houve melhora no perfil de *P. aeruginosa* frente a amicacina e ciprofloxacino e de *Serratia* spp. a ciprofloxacino²⁶.

Ainda em 2006, Brahmi et al. , publicaram estudo avaliando o impacto da restrição ao uso da ceftazidima por um ano sobre a resistência dos BGN envolvidos em infecção em uma unidade de terapia intensiva (UTI) na Tunísia. Foi escolhido este antibiótico porque seu uso era o mais disseminado para cobertura dos BGN nesta unidade e havia uma alta prevalência de resistência a ele entre *P. aeruginosa*. Os dados do período restrito foram comparados àqueles dos anos imediatamente anterior e posterior, sem restrição. Durante o período restrito, o uso da ceftazidima diminuiu de forma significativa. Em contrapartida, aumentou, também de forma significativa, o consumo de piperacilina/tazobactam. Notou-se, durante este período, melhora na sensibilidade de *P. aeruginosa* frente a ceftazidima, imipenem e piperacilina/tazobactam, embora o consumo deste último tenha aumentado. Com relação a outros agentes, notou-se diminuição significativa na incidência de *A. baumannii* resistente a ceftazidima e imipenem, além de diminuição na incidência de *K. pneumoniae* produtora de ESBL²⁷.

No nosso meio, Araujo et al. publicaram em 2007 estudo sobre o impacto da restrição ao uso da cefepima por um ano sobre o perfil de resistência dos BGN envolvidos em infecções em uma UTI neonatal de 15 leitos na cidade de São Paulo. Até esta restrição, a cefepima era a droga de segunda escolha utilizada na

antibioticoterapia empírica na suspeita de infecções por BGN, utilizada quando não havia resposta à associação de penicilina com amicacina ou gentamicina e seu uso era bastante difundido no serviço. Os resultados do período sob restrição foram comparados aos do ano imediatamente anterior e imediatamente posterior, também sem restrição. No período em que o uso da cefepima foi restrito, o consumo de piperacilina/tazobactam foi superior de forma significativa àqueles observados nos períodos sem restrição. A incidência de BGN multirresistentes encontrada no período sob restrição da cefepima foi menor quando comparada aos outros dois períodos, e a incidência de BGN resistentes a carbapenêmicos foi menor nesse período de forma significativa¹¹.

Ntagiopoulos et al. , em 2007 também publicaram estudo sobre o impacto da restrição de antibióticos sobre a resistência bacteriana. O estudo contém dados sobre o impacto da restrição ao uso de ceftazidima e fluoroquinolonas em uma UTI na Grécia sobre os perfis de resistência antimicrobiana de *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, tanto envolvidos em infecção como também os considerados colonizantes. O uso destes antibióticos foi restrito pelo período de dezoito meses, e os dados desse período foram comparados àqueles do período de dezoito meses imediatamente anterior. Quando comparado ao período sem restrição, o consumo total de antibióticos diminuiu. Como esperado, as quinolonas e ceftazidima tiveram seu consumo diminuído de forma significativa, o mesmo ocorrendo com o consumo de piperacilina/tazobactam e dos carbapenêmicos. O consumo de colistina, cefepima e

gentamicina foi maior no período sob restrição. Ao fim deste período, os três agentes estudados apresentaram melhora significativa no seu perfil de sensibilidade a ciprofloxacino, bem como *P. aeruginosa* apresentou melhora na sua sensibilidade frente à cefepima. Por sua vez, *K. pneumoniae* apresentou piora significativa da sensibilidade frente a cefepima e meropenem, assim como *A. baumannii* a imipenem e *P. aeruginosa* a meropenem¹⁰.

Em 2009, Meyer et al. , publicaram estudo sobre o impacto da restrição do uso de cefalosporinas de terceira geração sobre a resistência de *K. pneumoniae* e *E. coli* em uma UTI na Alemanha. Foram comparados os dados obtidos no período de 30 meses após a restrição com aqueles do período de 30 meses imediatamente anterior. Após a intervenção, houve queda significativa no consumo de cefalosporinas de terceira geração, porém essa foi acompanhada de um aumento, também significativo, no uso de piperacilina/tazobactam. O consumo total de antibióticos foi menor no período sob restrição. Com relação à resistência bacteriana, não houve mudança nos perfis de *K. pneumoniae* e *E. coli* frente às cefalosporinas restritas, porém houve aumento na densidade de resistência de *E. coli* à piperacilina. Também foi observada piora da resistência de *E. coli* frente a ampicilina/sulbactam, embora o padrão de consumo deste antibiótico não tenha variado de forma significativa no período sob restrição das cefalosporinas de terceira geração²⁸.

O quadro 2 mostra, de forma resumida, estes estudos que analisaram o impacto de modificações no padrão de prescrição intra-hospitalar de antimicrobianos sobre o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares.

Quadro 2 - Estudos que analisaram o impacto de modificações no padrão de prescrição intra-hospitalar de antimicrobianos sobre o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares.

AUTORES	ANO	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	PAÍS/ CONTINENTE	TIPOS DE SERVIÇOS	TIPOS DE INFECÇÕES	ANTIMICROBIANO RESTRITO	OBSERVAÇÕES
Rahal et al.	1998	1	EUA	Hospital geral	Infecções hospitalares	Cefalosporinas	Melhora na sensibilidade de <i>Klebsiella</i> spp. a ceftazidima. Piora na sensibilidade de <i>P. aeruginosa</i> a imipenem
Bisson et al.	2002	17	EUA	Hospital geral	Colonização	Ceftriaxona e ceftazidima	Sem impacto em <i>E. coli</i> e <i>Klebsiella</i> spp.
Du et al.	2003	24	China	Unidade de Terapia Intensiva	Infecções hospitalares	Cefalosporinas de terceira geração	Melhora para <i>Acinetobacter</i> spp. frente a ciprofloxacino e <i>E. coli</i> e <i>Klebsiella</i> spp. frente a cefalosporinas
Cook et al.	2004	25	EUA	Hospital geral	Infecções hospitalares	Racionalização de todos os antimicrobianos	Sem impacto
Chang et al.	2006	26	Taiwan	Hospital geral	Infecções hospitalares	Racionalização de todos os antimicrobianos	Melhora para <i>P. aeruginosa</i> frente a amicacina e ciprofloxacino e para <i>Serratia</i> spp. a ciprofloxacino
Brahmi et al.	2006	27	Tunísia	Unidade de terapia intensiva	Infecções hospitalares	Ceftazidima	Melhora para <i>P. aeruginosa</i> frente a ceftazidima, imipenem e piperacilina/tazobactama e para <i>A. baumannii</i> frente a ceftazidima e imipenem. Diminuição de ESBL
Araujo et al.	2007	11	Brasil	Unidade de Terapia intensiva neonatal	Infecções hospitalares	Cefepima	Menor incidência de BGN multirresistentes
Ntagiopoulos et al.	2007	10	Grécia	Unidade de terapia intensiva	Infecções hospitalares e colonização	Ceftazidima e fluoroquinolonas	<i>P. aeruginosa</i> com melhora a ciprofloxacino e cefepima e piora a meropenem. <i>K. pneumoniae</i> com melhora a ciprofloxacino e piora frente a cefepima e meropenem. <i>A. baumannii</i> com melhora a ciprofloxacino e piora a imipenem

Os estudos descritos sugerem que a pressão seletiva exercida pelos antibióticos utilizados em um determinado ambiente deve ser realmente um fator importante na seleção de microbiota resistente no ambiente hospitalar. Porém, são necessários mais dados, principalmente em nosso meio, para definir o real impacto desta pressão exercida pelo uso dos antimicrobianos e qual o papel das intervenções no padrão de prescrição hospitalar no combate à emergência de resistência, particularmente no tocante aos BGN.

2. OBJETIVO

Avaliar o impacto da restrição ao uso da cefepima sobre o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos testados dos bacilos Gram-negativos mais frequentemente envolvidos em infecções hospitalares em um hospital ortopédico terciário.

3. MÉTODOS:

Este estudo observacional do tipo ecológico foi realizado no Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O IOT presta atendimento de nível terciário de alta complexidade especializado na área de Ortopedia e Traumatologia e, no período em questão, teve disponíveis em média 150 leitos operacionais, sendo 10 de terapia intensiva. Durante os últimos 15 anos o uso empírico de antimicrobianos no IOT para os quadros infecciosos mais comumente atendidos tem seguido padronização preparada e divulgada ao corpo clínico e de enfermagem do hospital pela equipe da Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar (SCCIH) desse instituto. A cada dois anos, em média, essa padronização é revisada e modificada se necessário. No mês de maio do ano de 2007, foi alterada a padronização de antibioticoterapia empírica para as infecções de sítio cirúrgico no IOT, o principal tipo de infecção hospitalar visto neste serviço, devido ao seu perfil de atendimento predominantemente cirúrgico. Até esse período a associação entre vancomicina e cefepima era a primeira escolha para o tratamento empírico destas infecções até a obtenção de resultados de culturas, sendo o consumo de ambas as drogas bastante elevado no serviço. Após esta data, a associação entre teicoplanina e amicacina passou a ser o padrão para antibioticoterapia empírica nos casos descritos acima, e foi restrito o uso da cefepima no IOT. A partir desta restrição, a cefepima passou a ser utilizada somente situações

excepcionais, para o tratamento de agentes com sensibilidade comprovada somente a este antimicrobiano. Esta restrição foi possível porque a equipe da SCCIH do Instituto é responsável pela revisão e autorização da prescrição de todos os antimicrobianos de amplo espectro no IOT.

Para o presente estudo foram obtidos e comparados os dados relativos ao perfil de ocupação e mortalidade hospitalar, à taxa geral de infecção hospitalar, ao consumo intra-hospitalar de antimicrobianos e ao perfil de resistência dos BGN relacionados a infecções hospitalares entre dois períodos: de maio de 2005 a maio de 2007 (24 meses anteriores à restrição ao uso da cefepima - primeiro período) e maio de 2007 a maio de 2009 (24 meses posteriores a esta restrição - segundo período). As políticas institucionais para controle de infecções hospitalares permaneceram as mesmas em ambos os períodos.

O protocolo de pesquisa deste estudo foi aprovado sob o número 0649/07 pela Comissão de Ética e para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do HCFMUSP.

3.1. Obtenção dos dados do perfil de ocupação e mortalidade hospitalar durante os períodos do estudo

Foram obtidos junto ao Serviço de Arquivo Médico do IOT os dados mensais de média de permanência hospitalar em dias e taxa de mortalidade hospitalar para os períodos estudados. A metodologia utilizada para o cálculo destes índices é

descrita no quadro 3. Estes dados foram comparados entre os dois períodos estudados para avaliar, de forma indireta, se houve possíveis diferenças na gravidade dos pacientes atendidos nos dois períodos em comparação.

Quadro 3 – Descrição da metodologia de cálculo das variáveis de ocupação e mortalidade hospitalar utilizados no IOT de maio/2005 a maio/2009.

Índice	Metodologia de cálculo
Média de Permanência Hospitalar	Resultado do produto do número de pacientes-dia do serviço dividido pelo número de altas e óbitos ⁽¹⁾
Taxa de Mortalidade Hospitalar	Resultado da divisão do total de óbitos do serviço pelo número de altas e óbitos ⁽¹⁾

⁽¹⁾Para a Unidade de Terapia Intensiva também são consideradas as transferências interclínicas

3.2. Obtenção das taxas de infecção hospitalar durante os períodos do estudo

Foram obtidas junto à SCCIH do IOT as taxas mensais de infecção hospitalar dos dois períodos estudados. A metodologia utilizada para o cálculo deste índice é descrita no quadro 4. Estes dados também foram comparados entre os dois períodos estudados para avaliar possíveis diferenças na incidência de infecções nosocomiais nos dois períodos em comparação.

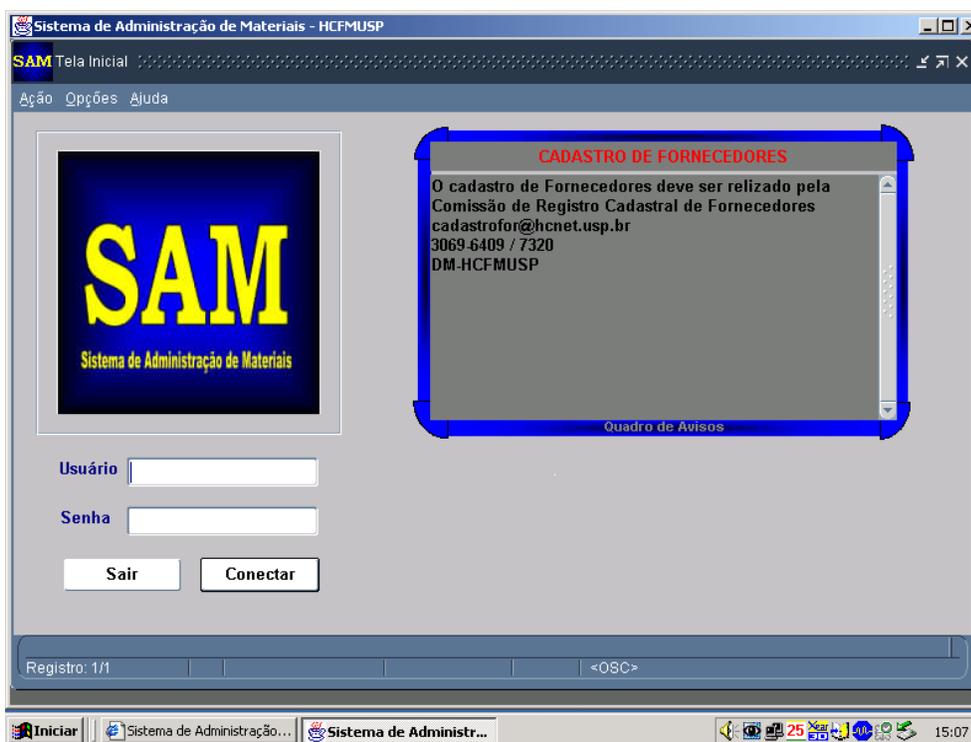
Quadro 4 – Metodologia de cálculo da taxa geral de infecção hospitalar no IOT de maio/2005 a maio/2009.

Índice	Metodologia de cálculo
Taxa Geral de Infecção Hospitalar	Resultado da divisão do número de infecções hospitalares do serviço pelo número de altas multiplicado por 100.

3.3. Obtenção dos dados relativos ao consumo de antimicrobianos

Os dados referentes ao consumo de antimicrobianos foram obtidos através do Sistema de Administração de Materiais (SAM) do HCFMUSP, programa responsável pelo gerenciamento do estoque e fornecimento dos diversos insumos utilizados em todo o hospital, inclusive medicamentos (figura 1).

Figura 1– Tela de apresentação do SAM.



A partir deste programa, foi obtido um relatório contendo a somatória do consumo mensal de todos os medicamentos pelos pacientes internados no IOT no período de maio de 2005 a abril de 2009. Para fins desta pesquisa, foram selecionados deste relatório final os antibióticos escolhidos por serem drogas de ação contra BGN, a saber: amicacina, ampicilina/sulbactam, aztreonam, cefepima, ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacino, colistina, ertapenem, gentamicina, imipenem/cilastatina, levofloxacino, meropenem, piperacilina/tazobactam e polimixina B.

O relatório final de consumo dos antibióticos obtido listava o consumo mensal das drogas citadas acima em frascos e estes continham os medicamentos dosados em

gramas e miligramas para amicacina, ampicilina/sulbactam, aztreonam, cefepima, ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacino, ertapenem, gentamicina, imipenem/cilastatina, levofloxacino, meropenem, piperacilina/tazobactam e polimixina B ou em milhões de unidades para colistina. Para efeito de comparação entre o uso dos diferentes antimicrobianos e classes de antimicrobianos estudados, foi feita a conversão deste consumo para a unidade Dosagem Diária Definida (DDD). Os DDDs equivalem às doses padrão diárias dos medicamentos e servem como fator de conversão para análise de consumo de drogas conforme a metodologia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na sua *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), sistema de classificação de medicamentos no qual os antibióticos pertencem à classe J01. Essa conversão é feita segundo a equação 1, na qual o consumo em gramas ou milhões de unidades é dividido pelo DDD específico para cada droga estudada^{29,30,31}. Para este estudo, foram utilizados os valores do ano de 2004 do ATC³². O quadro 5 mostra os valores de conversão para cada um dos antimicrobianos deste estudo.

Equação 1 – Cálculo para conversão do consumo de antimicrobianos de gramas ou milhões de unidades para DDD.

$$\text{Consumo em DDD} = \text{Consumo em gramas ou milhões de unidades} / \text{DDD}$$

Quadro 5 – Valores de DDD utilizados para cálculos de conversão de gramas ou milhões de unidades para DDD.

Antimicrobiano	DDD
Amicacina	1
Ampicilina/sulbactam	2
Aztreonam	4
Cefepima	2
Ceftriaxona	2
Ceftazidima	4
Ciprofloxacino	0,5
Colistina	3.000.000
Ertapenem	1
Gentamicina	0,24
Imipenem/cilastatina	2
Levofloxacino	0,5
Meropenem	2
Piperacilina/tazobactam	14
Polimixina B	0,15

Este consumo em DDD, então foi dividido pelo número de pacientes-dia internados no hospital a cada mês e multiplicado por mil, levando ao consumo final em DDD por 1000 pacientes-dia. O número de pacientes-dia em cada mês no período estudado foi fornecido pelo Serviço de Arquivo Médico do IOT. O cálculo é demonstrado na equação 2.

Equação 2 – Cálculo do consumo de antimicrobianos em DDD por 1000 pacientes-dia.

$$\text{Consumo em DDD/1000 pacientes-dia} = \text{Consumo em DDD/Pacientes-dia} \times 1000$$

Para posterior análise, alguns antibióticos foram agrupados em classes e também tiveram o seu consumo mensal calculado de forma coletiva: aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina), quinolonas (ciprofloxacino e levofloxacino), carbapenêmicos do grupo 2 (imipenem/cilastatina e meropenem), cefalosporinas com ação anti-*Pseudomonas* (ceftazidima e cefepima), polimixinas (colistina e polimixina B) e combinações de derivados de penicilina com inibidores de enzimas (ampicilina/sulbactam e piperacilina/tazobactam). Os antimicrobianos aztreonam, ceftriaxona e ertapenem tiveram seu consumo mensal avaliado apenas de forma isolada.

3.4. Obtenção dos dados relativos aos BGN envolvidos em infecções hospitalares e seus perfis de sensibilidade aos antimicrobianos

Os dados referentes aos BGN envolvidos nas infecções hospitalares e seus perfis de resistência antimicrobiana foram obtidos através do módulo de Controle de Infecção Hospitalar (CIH) do Sistema de Informação e Gestão Hospitalar (SIGH) do HCFMUSP, sistema responsável pelo gerenciamento das informações relativas aos pacientes atendidos neste complexo hospitalar.

Figura 2 - Tela de apresentação do SIGH.



No IOT, o módulo CIH contém informações que são alimentadas no SIGH a partir dos dados obtidos na atividade de vigilância epidemiológica realizada pela equipe da SCCIH do IOT. Neste instituto somente são inseridos no SIGH os casos de pacientes com quadros de infecção que preenchem os critérios para serem considerados como hospitalares, segundo critérios preconizados pelo CDC em 2004 e adotada pelas autoridades de vigilância sanitária e epidemiológicas locais – Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo^{33,34,35}. Os quadros de 6 a 10 mostram, de forma resumida, os

principais critérios para diagnóstico de infecção hospitalar utilizados durante o período deste estudo.

Quadro 6 – Períodos de tempo de incubação considerados para definição das infecções como hospitalares utilizados no IOT de maio/2005 a maio/2009.

Sítio da infecção	Período de incubação
Gastroenterite Infecções do trato respiratório	Até 03 dias ⁽¹⁾
Sepse Conjuntivite Impetigo Outras infecções cutâneas Infecção do trato urinário	Até 07 dias ⁽¹⁾
Infecção do sitio cirúrgico sem implantação de prótese articular	Até 30 dias ⁽²⁾
Infecção do sitio cirúrgico com implantação de prótese articular	Até 1 ano ⁽²⁾

ADAPTADO DE: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Infecção hospitalar – Manual de orientações e critérios diagnósticos. Sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do Estado de São Paulo. São Paulo, SP: 2009

⁽¹⁾ A partir da data de internação do paciente

⁽²⁾ A partir da data da cirurgia

Quadro 7 - Critérios diagnósticos de infecção de sítio cirúrgico utilizados no IOT de maio/2005 a maio/2009.

Incisional Superficial	Ocorre nos primeiros 30 dias do pós-operatório e envolve somente pele e tecido subcutâneo.	<p>Pelo menos um dos seguintes:</p> <p>a) drenagem purulenta da incisão superficial</p> <p>b) microrganismo isolado de cultura de fluídos ou tecido obtido assepticamente de incisão superficial</p> <p>c) presença de no mínimo um dos seguintes sinais ou sintomas: dor ou desconforto, edema localizado, rubor, calor e a incisão é deliberadamente aberta pelo cirurgião exceto se a cultura for negativa.</p> <p>d) diagnóstico de infecção incisional superficial feito pelo médico</p>
Incisional Profunda	Ocorre nos primeiros 30 dias do pós-operatório. Se houver implante ou prótese a infecção pode ocorrer dentro de 1 (um) ano. Envolve os tecidos moles profundos (fáscia e músculos) da incisão	<p>Pelo menos um dos seguintes:</p> <p>a) drenagem purulenta da incisão profunda mas não de órgão/cavidade</p> <p>b) deiscência espontânea da incisão ou abertura pelo cirurgião quando o paciente tem pelo menos 1 dos sinais ou sintomas: febre (>38°C), dor local ou desconforto, exceto se a cultura for negativa.</p> <p>c) abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo a incisão profunda visualizado durante exame direto, reabordagem cirúrgica, exame histopatológico ou diagnóstico por imagem</p> <p>d) diagnóstico de infecção pelo médico</p>
Órgão / Cavidade	Ocorre nos primeiros 30 dias do pós-operatório. Se houver implante ou prótese a infecção pode ocorrer dentro de 1 (um) ano. Envolve órgãos ou cavidades, que não a incisão, abertos ou manipulados durante o procedimento cirúrgico.	<p>Pelo menos um dos seguintes:</p> <p>a) drenagem purulenta pelo dreno colocado dentro do órgão / cavidade</p> <p>b) cultura positiva de fluido ou tecido do órgão/cavidade obtido assepticamente</p> <p>c) abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo o órgão/cavidade visualizado durante exame direto, reabordagem cirúrgica, exame histopatológico ou diagnóstico por imagem.</p> <p>d) diagnóstico de infecção pelo médico</p>

ADAPTADO DE: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Infecção hospitalar – Manual de orientações e critérios diagnósticos. Sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do Estado de São Paulo. São Paulo, SP: 2009

Quadro 8 – Critérios diagnósticos para pneumonia por patógenos bacterianos comuns ou fungos filamentosos e achados laboratoriais específicos utilizados no IOT de maio/2005 a maio/2009.

Radiologia	Sinais/sintomas	Laboratório
<p>Duas ou mais radiografias torácicas seriadas com pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado novo, progressivo e persistente; • Consolidação; • Cavitação. <p>OBS: para pacientes sem doença pulmonar ou cardíaca prévia, é aceitável uma radiografia bem definida.</p>	<p>Pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febre ($> 38^{\circ}\text{C}$) sem outra causa conhecida • Leucopenia (< 4.000 leuc / mm^3) ou leucocitose (≥ 12000 leuc / mm^3) • Para adultos > 70 anos, alteração do estado mental sem outra causa conhecida <p>E pelo menos dois dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Início de escarro purulento, ou mudança nas características do escarro, ou aumento de secreções respiratórias, ou aumento da necessidade de aspirações. • Novo início de tosse ou sua piora, ou dispnéia, ou taquipnéia • Estertores ou roncos pulmonares • Piora das trocas gasosas (p.ex: dessaturação de O_2, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 240$) ou aumento da necessidade de oxigênio ou demanda aumentada de ventilação 	<p>Pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemocultura positiva sem outra causa de infecção • Cultura de líquido pleural positiva • Cultura quantitativa positiva de lavado bronco alveolar (LBA) ou escovado bronco alveolar (EBA) • $\geq 5\%$ das células obtidas por LBA – com bactérias intracelulares no exame microscópico direto (p.ex: Gram) • Exame histopatológico mostra pelo menos UMA das seguintes evidências de pneumonia: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> formação de abscesso ou foco de consolidação com acúmulo intenso de polimorfonucleares (PMN) em bronquíolos e alvéolos <input type="checkbox"/> cultura quantitativa positiva de parênquima pulmonar <input type="checkbox"/> evidência de invasão do parênquima pulmonar por hifas ou pseudo-hifas

ADAPTADO DE: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Infecção hospitalar – Manual de orientações e critérios diagnósticos. Sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do Estado de São Paulo. São Paulo, SP: 2009

Quadro 9 - Critérios diagnósticos de infecção de corrente sanguínea utilizados no IOT de maio/2005 a maio/2009.

A – Confirmada laboratorialmente		
Critério 1	Paciente com uma ou mais hemoculturas positivas e patógeno não está relacionado com infecção em outro sítio	
Critério 2	<p>Pelo menos de um dos seguintes sinais ou sintomas: Febre (>38°), tremores, hipotensão (não relacionados com infecção em outro local</p>	<p>Pelo menos um dos seguintes: a) Duas ou mais hemoculturas (em diferentes punções) com contaminante comum de pele (ex.: difteróides, <i>Bacillus</i> spp, <i>Propionibacterium</i> spp, estafilococos coagulase negativo, micrococos) b) Uma hemocultura com contaminante comum de pele (ex.: difteróides, <i>Bacillus</i> spp, <i>Propionibacterium</i> spp, estafilococos coagulase negativo, micrococos) e paciente com cateterização venosa e o médico institui terapia antimicrobiana adequada c) Teste positivo para antígeno em sangue (ex.: <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, ou estreptococos do grupo B).</p>
B – Sem confirmação laboratorial (Sepse Clínica)		
Critério	<p>Pelo menos de um dos seguintes sinais ou sintomas: Febre (>38°), hipotensão (pressão sistólica ≤ 90mmHg) ou oligúria (<20ml/h).</p>	<p>E todos os seguintes: a) Hemocultura negativa ou não realizada b) Nenhuma infecção aparente em outro local c) Médico institui terapia antimicrobiana adequada</p>

ADAPTADO DE: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Infecção hospitalar – Manual de orientações e critérios diagnósticos. Sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do Estado de São Paulo. São Paulo, SP: 2009

Quadro 10 - Critérios diagnósticos de infecção do trato urinário utilizados no IOT de maio/2005 a maio/2009.

Critério 1	<p>Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: Febre (>38o.C), urgência miccional, aumento da frequência miccional, disúria ou desconforto suprapúbico.</p>	<p>E Cultura de urina com $\geq 10^5$ UFC/ml com no máximo duas espécies de microrganismos.</p>
Critério 2	<p>Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: Febre (>38o.C), urgência miccional, aumento da frequência miccional, disúria ou desconforto suprapúbico</p>	<p>E pelo menos um dos seguintes: a) Teste em fita urinária positiva para estearase leucocitária e/ou nitrato b) Piúria (≥ 10 leucócitos/mm³ ou ≥ 3 leucócitos/campo em urina não centrifugada em objetiva de grande potência) c) Microrganismos identificados em coloração de Gram d) Duas uroculturas com o mesmo patógeno (bactéria Gram-negativa ou <i>Staphylococcus saprophyticus</i>) com $\geq 10^2$ UFC/ml. e) Urocultura positiva com $\leq 10^5$ UFC/ml de um único uropatógeno em paciente tratado com terapia antimicrobiana adequada f) Diagnóstico do médico g) Médico institui terapia antimicrobiana para infecção do trato urinário</p>

ADAPTADO DE: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Infecção hospitalar – Manual de orientações e critérios diagnósticos. Sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do Estado de São Paulo. São Paulo, SP: 2009

Os micro-organismos relacionados aos casos de infecções consideradas hospitalares também são inseridos na base de dados do SIGH, de acordo com as normas para elaboração de antibiogramas cumulativos determinadas pelo *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), documento M39-A3^{36,37}. O quadro 11 mostra, de forma resumida, as normas mais importantes utilizadas na elaboração deste estudo.

Quadro 11 - Resumo das normas recomendadas para elaboração de antibiogramas cumulativos segundo o CLSI, documento M39-A3

Análise e apresentação de dados deve ser feita com prazo mínimo de um ano

Incluir apenas espécies com, no mínimo, 30 isolados

Incluir somente agentes isolados referentes a diagnóstico de infecção, não de vigilância

Incluir o primeiro agente isolado por paciente no período analisado, a despeito da topografia ou do padrão de sensibilidade

Calcular a porcentagem de sensibilidade (não de resistência). Não incluir isolados com sensibilidade intermediária

ADAPTADO DE: Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: A new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis.* 2007;44:867-73

A partir destes critérios, foram elaborados os relatórios de sensibilidade. Para início da obtenção dos dados de sensibilidade bacteriana para este estudo, foram obtidos relatórios de sensibilidade a partir do módulo CIH do SIGH e selecionados os dados relativos aos BGN.

3.5. Análise Estatística

Esta análise foi realizada com a colaboração do Laboratório de Investigação Médica 39 do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram utilizados os programas Microsoft Excel, versão 2003 e SPSS, versão 15.0.

Para responder os objetivos do estudo, as medidas de consumo por antimicrobiano isolado e por classe de antimicrobianos foram descritas com uso de medidas resumo em cada período, anteriormente e posteriormente à restrição da cefepima, e comparados entre os períodos com uso de testes não paramétricos Mann-Whitney³⁸. As medidas de ocupação e mortalidade hospitalar foram descritas e comparadas da mesma forma.

Para análise foram selecionados apenas os BGN que tiveram mais de 30 isolados em cada um dos períodos estudados, seguindo norma preconizada para análise e interpretação de antibiogramas cumulativos pelo CLSI³⁶. As medidas de sensibilidade aos antimicrobianos de cada micro-organismo selecionado foram descritas segundo os períodos com uso de freqüências absolutas e relativas, sendo verificada a presença de associação em cada período através de testes qui-quadrado ou testes exatos de Fisher quando a amostra foi muito pequena³⁸. As incidências das enterobactérias produtoras de ESBL também foram comparadas entre os dois períodos através dos mesmos testes.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4. RESULTADOS

4.1. Análise dos dados de ocupação e mortalidade hospitalar

A tabela 1 mostra a descrição das taxas de ocupação e mortalidade hospitalar segundo cada período e o resultado da comparação entre os períodos. A análise dos resultados mostra que não houve diferenças entre os dois períodos na média de permanência hospitalar em dias e na taxa de mortalidade hospitalar.

Tabela 1 - Taxas de ocupação e mortalidade hospitalar no IOT para os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a abril/2009 e o resultado da comparação entre estes períodos.

Dados de ocupação e mortalidade hospitalar	Maio/2005 a Abril/2007						Maio/2007 a Maio/2009						p
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	
Media Permanência	7,05	0,74	7,00	5,00	8,00	24	6,88	0,61	7,00	6,00	8,61	25	0,145
Taxa mortalidade hospitalar	0,78	0,42	0,75	0,19	1,80	24	0,70	0,49	0,65	0,00	1,87	25	0,509

4.2. Análise das taxas de infecção hospitalar

A tabela 2 mostra as taxas de infecção hospitalar em cada período e o resultado da comparação entre os períodos.

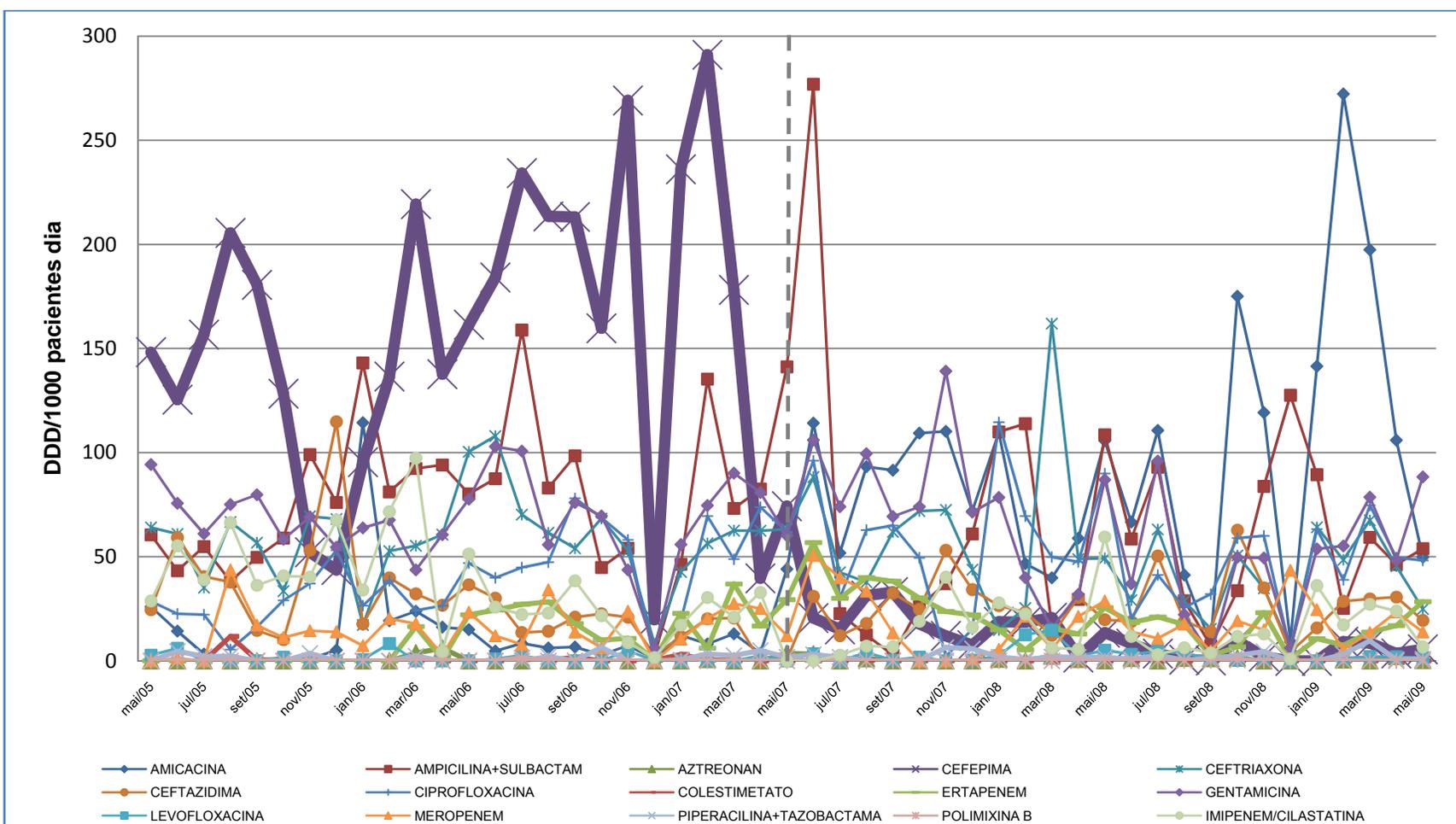
Tabela 2 - Taxas de infecção hospitalar no IOT para os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio /2007 a abril/2009 e o resultado da comparação entre estes períodos.

Taxa geral infecção hospitalar	Maio/2005 a Abril/2007						Maio/2007 a Maio/2009						P
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	
	3,78	1,45	3,53	1,66	6,89	24	3,73	1,35	3,68	1,29	6,79	25	0,984

4.3. Análise dos dados relativos ao consumo de antimicrobianos

O consumo mensal de cada antimicrobiano em DDD por 1000 pacientes-dia isoladamente está demonstrado em forma de gráfico na figura 3.

Figura 3 - Gráfico com a variação dos consumos mensais dos antimicrobianos selecionados no IOT no período de maio/2005 a maio/2009.

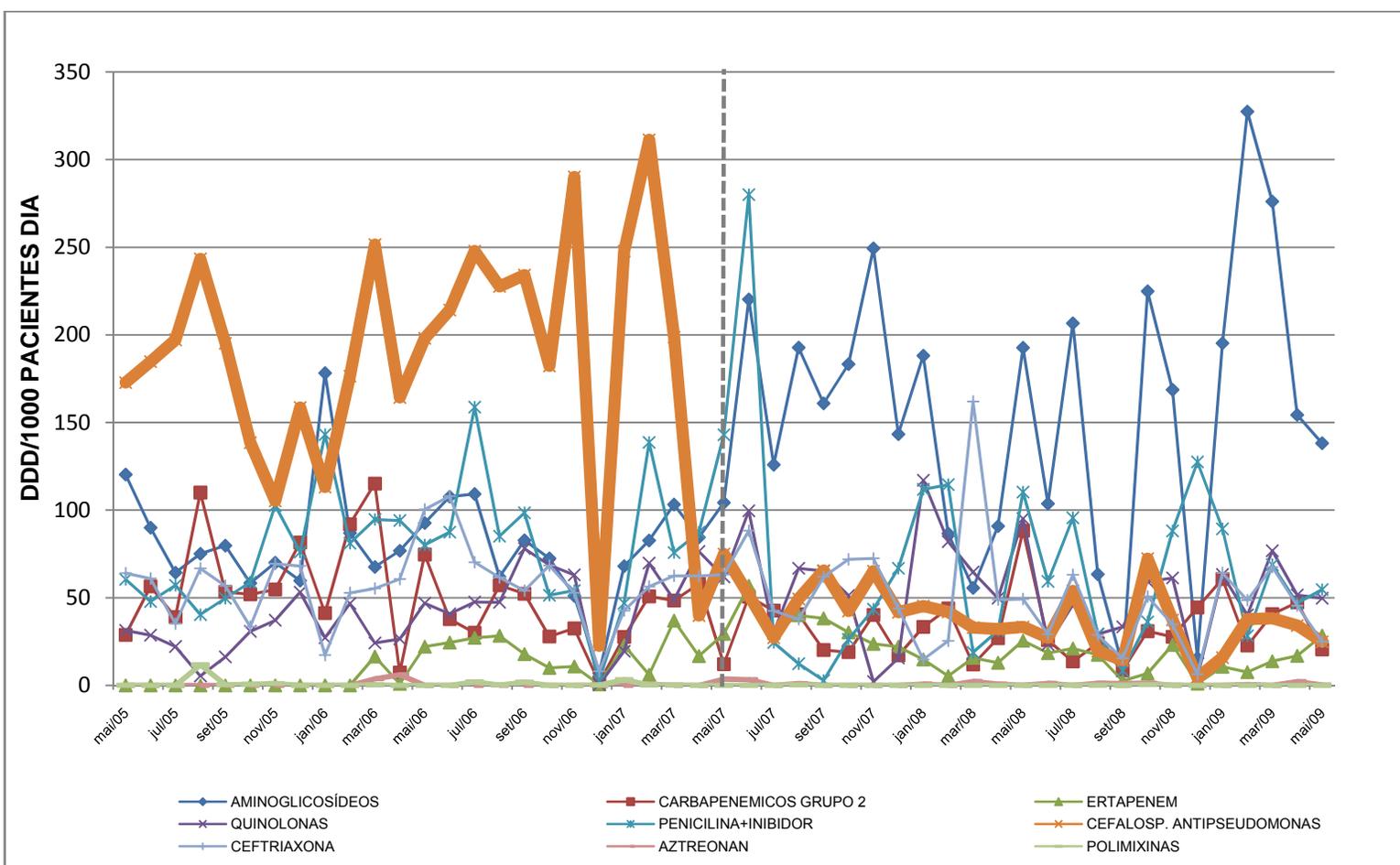


NOTAS:⁽¹⁾ Em destaque a linha que representa o consumo da cefepima

⁽²⁾ A linha hachurada vertical representa o momento da restrição ao uso da cefepima

O consumo mensal por classe de antimicrobianos em DDD/1000 pacientes-dia está demonstrado em forma de gráfico na figura 4.

Figura 4 - Gráfico com a variação dos consumos mensais dos antimicrobianos agrupados por classes no IOT no período de maio/2005 a maio/2009.



NOTAS:⁽¹⁾ Em destaque a linha que representa o consumo da cefepima

⁽²⁾ A linha hachurada vertical representa o momento da restrição ao uso da cefepima

A tabela 3 mostra a descrição do consumo dos antimicrobianos isoladamente em cada período e resultado das comparações entre os períodos. Nesta tabela é mostrado que o consumo de amicacina, aztreonam, ertapenem e levofloxacino aumentou de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$) após maio de 2007, enquanto que o consumo de cefepima, colistina e imipenem/cilastina diminuiu de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabela 3 - Descrição do consumo dos antimicrobianos isoladamente no IOT para os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio /2007 a abril/2009 e o resultado da comparação entre estes períodos.

Antimicrobiano	Maio/2005 a Abril/2007						Maio/2007 a Maio/2009						p
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	
Amicacina	13,03	22,84	7,05	0,00	114,38	24	93,79	59,44	93,24	8,28	272,25	25	<0,001
Ampicilina/ Sulbactan	76,62	35,29	78,14	2,70	158,82	24	66,64	59,39	53,86	2,85	276,96	25	0,156
Aztreonam	0,44	1,43	0,00	0,00	6,10	24	0,78	1,06	0,22	0,00	3,64	25	0,005
cefepima	159,57	72,19	160,59	19,77	291,06	24	13,45	15,73	9,23	0,00	74,32	25	<0,001
Ceftriaxona	57,86	21,43	60,84	8,09	108,00	24	50,47	30,92	48,62	6,36	162,01	25	0,119
Ceftazidima	28,59	23,38	21,78	0,21	114,87	24	25,90	14,37	24,74	0,67	62,72	25	0,968
Ciprofloxacino	38,61	21,05	37,80	0,48	78,12	24	50,89	27,17	49,66	2,17	114,60	25	0,075
Colestimetato	0,86	2,43	0,13	0,00	11,75	24	0,01	0,06	0,00	0,00	0,31	25	<0,001
Ertapenem	10,05	11,81	3,48	0,00	36,91	24	20,50	12,84	18,43	1,00	56,81	25	0,003
Gentamicina	68,24	20,64	69,39	6,09	102,92	24	61,38	32,74	60,16	2,65	139,12	25	0,298
Levofloxacino	1,29	2,24	0,00	0,00	8,32	24	2,73	3,64	1,83	0,00	14,77	25	0,020
Meropenem	14,76	11,23	13,87	0,00	43,63	24	17,56	13,53	14,05	0,00	50,65	25	0,589
Piperacilina/ Tazobactan	1,46	1,97	0,00	0,00	6,60	24	2,15	2,33	1,77	0,00	9,62	25	0,136
Polimixina B	0,07	0,29	0,00	0,00	1,42	24	0,03	0,10	0,00	0,00	0,46	25	0,555
Imipenem/ Cilastatina	36,53	22,72	33,44	1,65	97,34	24	15,02	14,53	11,75	0,00	59,55	25	<0,001

A tabela 4 mostra a descrição do consumo dos antimicrobianos por classe em cada período e resultado das comparações entre os períodos. Nesta tabela é mostrado que o consumo de aminoglicosídeos, ertapenem e aztreonam aumentou de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$) e que o consumo de carbapenêmicos do grupo 2, cefalosporinas com ação anti-*Pseudomonas* e polimixinas diminuiu de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabela 4 - Descrição do consumo dos antimicrobianos por classe no IOT para os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio /2007 a abril/2009 e o resultado da comparação entre estes períodos.

Classe de antimicrobianos	Maio/2005 a Abril/2007						Maio/2007 a Maio/2009						p
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	
Aminoglicosídeos	81,27	30,81	78,29	6,99	178,23	24	155,17	77,83	160,92	10,93	327,40	25	<0,001
Carbapenêmicos													
Grupo 2	51,29	27,99	51,39	1,65	115,16	24	32,58	18,01	27,76	8,52	88,32	25	0,005
Ertapenem	10,05	11,81	3,48	0,00	36,91	24	20,50	12,84	18,43	1,00	56,81	25	0,003
Quinolonas	39,90	21,29	39,03	0,48	78,12	24	53,62	28,23	51,61	2,17	117,01	25	0,069
Penicilina+ inibidor	78,08	35,14	78,14	2,70	158,82	24	68,79	59,61	54,73	2,85	280,03	25	0,187
Cefalosp. anti- <i>Pseudomonas</i>	188,17	69,36	196,21	22,54	311,31	24	39,35	17,91	37,82	4,27	74,99	25	<0,001
Ceftriaxona	57,86	21,43	60,84	8,09	108,00	24	50,47	30,92	48,62	6,36	162,01	25	0,119
Aztreonam	0,44	1,43	0,00	0,00	6,10	24	0,78	1,06	0,22	0,00	3,64	25	0,005
Polimixinas	0,93	2,44	0,13	0,00	11,75	24	0,04	0,11	0,00	0,00	0,46	25	0,009

4.4. Análise dos dados relativos aos BGN envolvidos em infecções hospitalares e seus perfis de sensibilidade aos antimicrobianos

A tabela 5 lista todos os micro-organismos envolvidos em infecções hospitalares no primeiro período do estud. A figura 5 mostra, em forma de gráfico, a classificação destes micro-organismos.

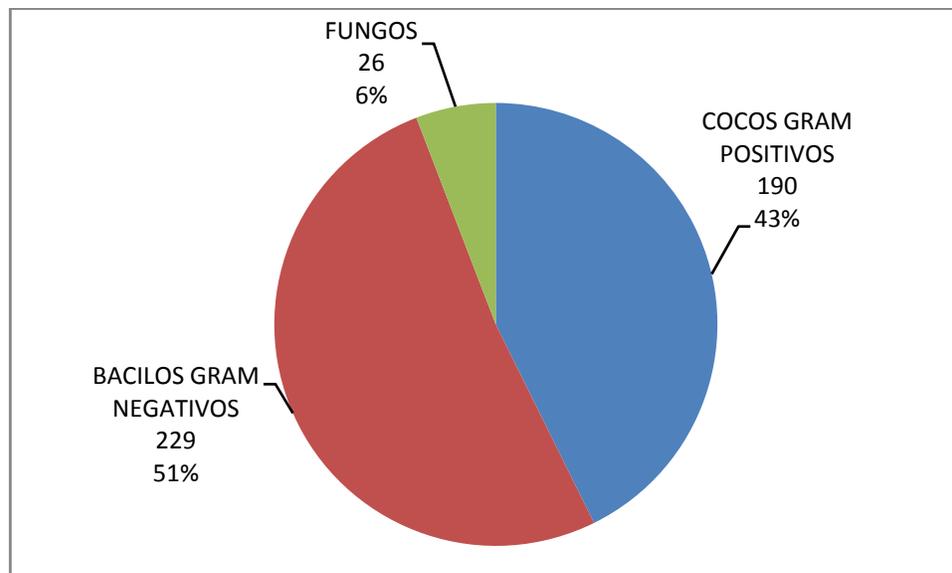
Tabela 5 - Micro-organismos envolvidos em infecções hospitalares no IOT no período de maio/2005 a abril/2007.

Micro-organismo	Número de isolados	Distribuição Percentual
<i>Staphylococcus aureus</i>	101	22,35%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	60	13,27%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46	10,18%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	39	8,63%
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	39	8,63%
<i>Enterococcus faecalis</i>	34	7,52%
<i>Enterobacter spp.</i> ⁽¹⁾	32	7,08%
<i>Enterobacter cloacae</i>	21	4,65%
<i>Candida albicans</i>	20	4,42%
<i>Escherichia coli</i>	14	3,10%
<i>Proteus mirabilis</i>	12	2,65%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	9	1,99%
<i>Serratia marcescens</i>	7	1,55%
<i>Enterococcus faecium</i>	6	1,33%
<i>Morganella morganii</i>	4	0,88%
<i>Corynebacterium spp.</i>	3	0,66%
<i>Enterococcus gallinarum</i>	3	0,66%
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	3	0,66%
<i>Candida tropicalis</i>	3	0,66%
<i>Citrobacter freundii</i>	3	0,66%
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	0,44%
<i>Bacillus spp.</i>	2	0,44%
<i>Streptococcus viridans</i>	2	0,44%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0,44%
<i>Levedura não albicans</i>	2	0,44%
<i>Citrobacter koseri</i>	2	0,44%
<i>Aspergillus spp.</i>	1	0,22%
<i>Candida glabrata</i>	1	0,22%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,22%
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	0,22%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,22%
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	1	0,22%
<i>Enterobacter sakazakii</i>	1	0,22%
<i>Kluyvera spp.</i>	1	0,22%
<i>Enterobacter cancerogenus</i>	1	0,22%
<i>Enterococcus hirae</i>	1	0,22%
<i>Providencia stuartii</i>	1	0,22%
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,22%
<i>Chromobacterium violaceum</i>	1	0,22%
TOTAL ⁽²⁾	452	100%

⁽¹⁾ Somatória dos isolados de *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes*

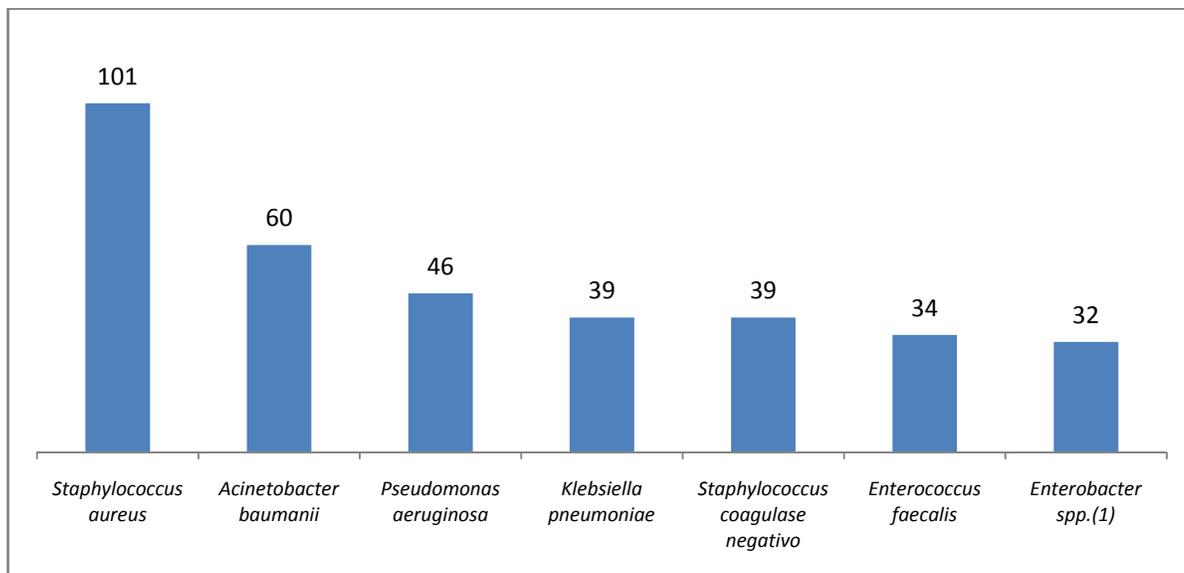
⁽²⁾ *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes* incluídos

Figura 5 - Classificação dos micro-organismos envolvidos em infecções hospitalares no IOT no período de maio/2005 a abril/2007.



A figura 6 mostra os micro-organismos com número de isolados superior a 30 nesse período, dentre os quais foram considerados para posterior análise e resposta ao objetivo deste estudo os BGN.

Figura 6 - Micro-organismos com número de isolados superior a 30 no IOT no período de maio/2005 a abril/2007 e que foram selecionados para as análises de sensibilidade aos antimicrobianos.



⁽¹⁾ Somatória dos isolados de *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes*

A tabela 6 mostra todos os micro-organismos envolvidos em infecções hospitalares no segundo período do estudo. A figura 7 demonstra, em forma de gráfico, em forma de gráfico, a classificação destes micro-organismos.

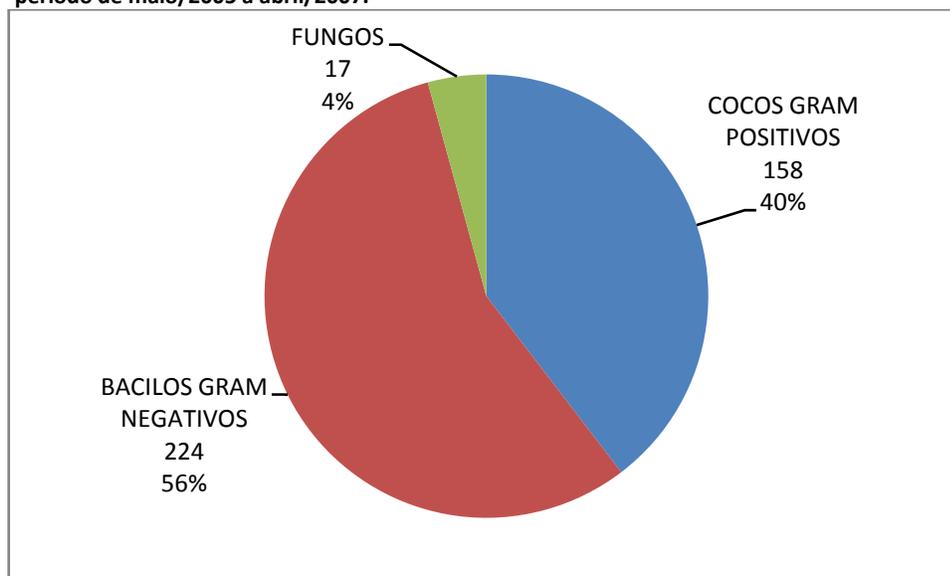
Tabela 6 - Micro-organismos envolvidos em infecções hospitalares no IOT no período de maio/2007 a maio/2009.

Micro-organismo	Número de isolados	Distribuição Percentual
<i>Staphylococcus aureus</i>	70	17,11%
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	56	13,69%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43	10,51%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	38	9,29%
<i>Enterobacter spp</i> ⁽¹⁾	37	9,05%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30	7,33%
<i>Enterobacter cloacae</i>	29	7,09%
<i>Enterococcus faecalis</i>	25	6,11%
<i>Escherichia coli</i>	24	5,87%
<i>Proteus mirabilis</i>	14	3,42%
<i>Candida albicans</i>	11	2,69%
<i>Serratia marcescens</i>	11	2,69%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	8	1,96%
<i>Morganella morganii</i>	7	1,71%
<i>Providencia stuartii</i>	6	1,47%
<i>Levedura não albicans</i>	6	1,47%
<i>Aeromonas hydrophila</i>	5	1,22%
<i>Bacillus spp.</i>	3	0,73%
<i>Corynebacterium spp.</i>	3	0,73%
<i>Enterococcus faecium</i>	3	0,73%
<i>Streptococcus viridans</i>	2	0,49%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0,49%
<i>Clostridium perfringens</i>	1	0,24%
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1	0,24%
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0,24%
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1	0,24%
<i>Streptococcus grupo A</i>	1	0,24%
<i>Clostridium sporogenes</i>	1	0,24%
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	0,24%
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0,24%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,24%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,24%
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,24%
<i>Enterococcus hirae</i>	1	0,24%
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,24%
TOTAL ⁽²⁾	409	100%

⁽¹⁾ Somatória dos isolados de *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes*

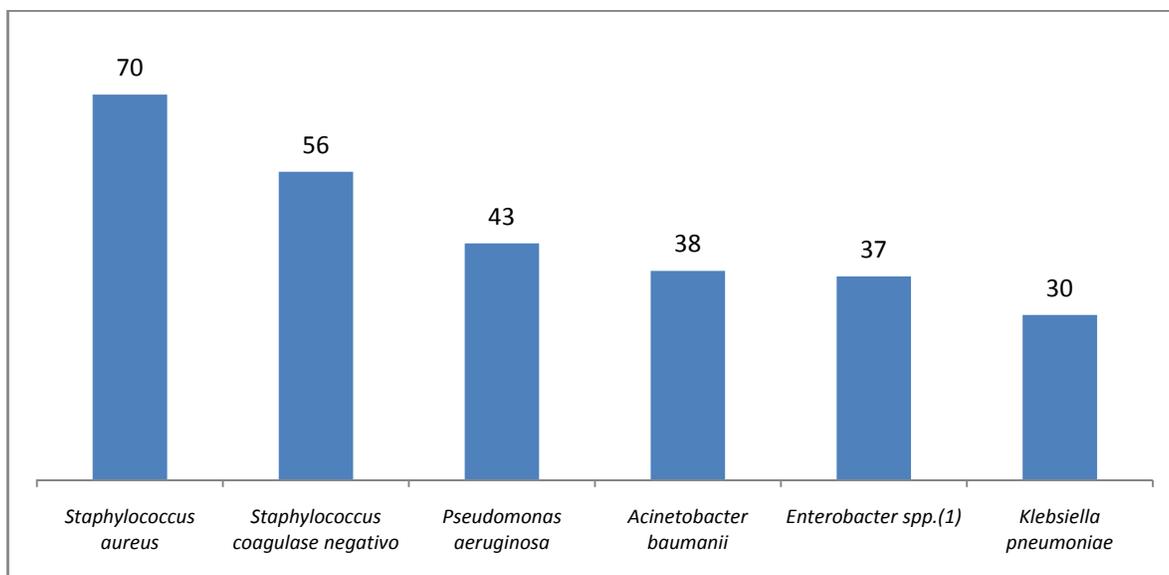
⁽²⁾ *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes* incluídos no valor.

Figura 7 - Classificação dos micro-organismos envolvidos em infecções hospitalares no IOT no período de maio/2005 a abril/2007.



A figura 8 mostra os micro-organismos com número de isolados superior a 30 nesse período, dentre os quais foram considerados para posterior análise e resposta ao objetivo deste estudo os BGN.

Figura 8 - Micro-organismos com número de isolados superior a 30 no IOT no período de maio/2007 a maio/2009 e que foram selecionados para as análises de sensibilidade aos antimicrobianos.



(1) Somatória dos isolados de *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes*

A tabela 7 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de BGN como causadores de infecção hospitalar nos dois períodos estudados.

Tabela 7 - Comparação das incidências de BGN como causadores de infecção hospitalar no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

Bacilos Gram-negativos	Momento	n	%	p
	1º. período	229	50,7	
2º. período	224	54,8		

A figura 9 mostra em forma de gráfico as porcentagens de sensibilidade de *A. baumannii* frente aos antibióticos testados nos dois períodos deste estudo. A tabela 8

mostra a comparação destes perfis de sensibilidade. Os resultados mostram que após a restrição da cefepima, a sensibilidade de *A. baumannii* melhorou de forma estatisticamente significativa frente à gentamicina ($p = 0,001$) e piorou, também de forma significativa, frente ao imipenem ($p < 0,001$).

Figura 9 - Porcentuais de sensibilidade de *A. baumannii* frente aos antimicrobianos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

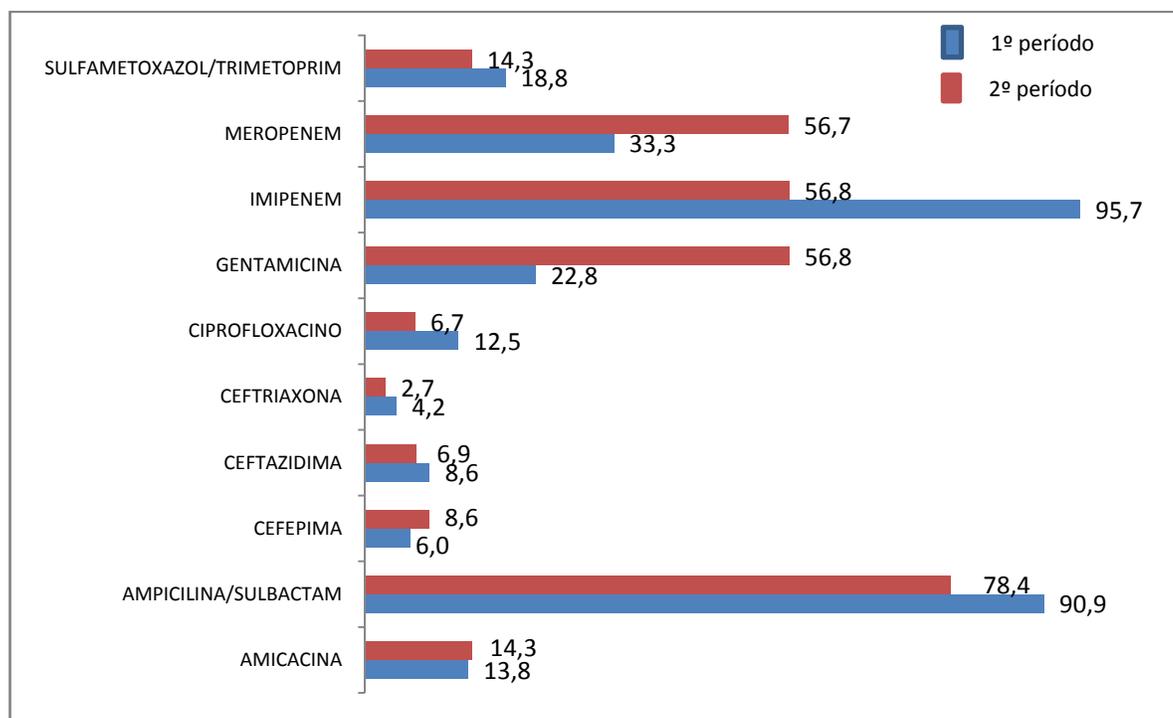


Tabela 8 - Comparação dos perfis de sensibilidade de *A. baumannii* aos diferentes antibióticos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

Antimicrobiano testado	Momento	Resistentes		Sensíveis		Número total de isolados	p
		n	%	n	%		
Amicacina	1º. período	50	86,2	8	13,8	58	>0,999
	2º. período	30	85,7	5	14,3	35	
Ampicilina/sulbactam	1º. período	1	9,1	10	90,9	11	0,662
	2º. período	8	21,6	29	78,4	37	
Cefepima	1º. período	47	94,0	3	6,0	50	0,687
	2º. período	32	91,4	3	8,6	35	
Ceftazidima	1º. período	53	91,4	5	8,6	58	>0,999
	2º. período	27	93,1	2	6,9	29	
Ceftriaxona	1º. período	46	95,8	2	4,2	48	>0,999
	2º. período	36	97,3	1	2,7	37	
Ciprofloxacino	1º. período	42	87,5	6	12,5	48	0,704
	2º. período	28	93,3	2	6,7	30	
Gentamicina	1º. período	44	77,2	13	22,8	57	0,001
	2º. período	16	43,2	21	56,8	37	
Imipenem	1º. período	2	4,3	45	95,7	47	<0,001
	2º. período	16	43,2	21	56,8	37	
Meropenem	1º. período	8	66,7	4	33,3	12	0,172
	2º. período	13	43,3	17	56,7	30	
Sulfametoxazol/trimetoprim	1º. período	39	81,3	9	18,8	48	0,592
	2º. período	30	85,7	5	14,3	35	

A figura 10 demonstra, em forma de gráfico, as porcentagens de sensibilidade de *P. aeruginosa* frente aos antibióticos testados nos dois períodos. A tabela 9 mostra a comparação dos perfis de sensibilidade. Os resultados mostram que não houve diferença estatisticamente significativa no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos testados para este micro-organismo nos dois períodos do estudo.

Figura 10 – Percentuais de sensibilidade de *P. aeruginosa* frente aos antimicrobianos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

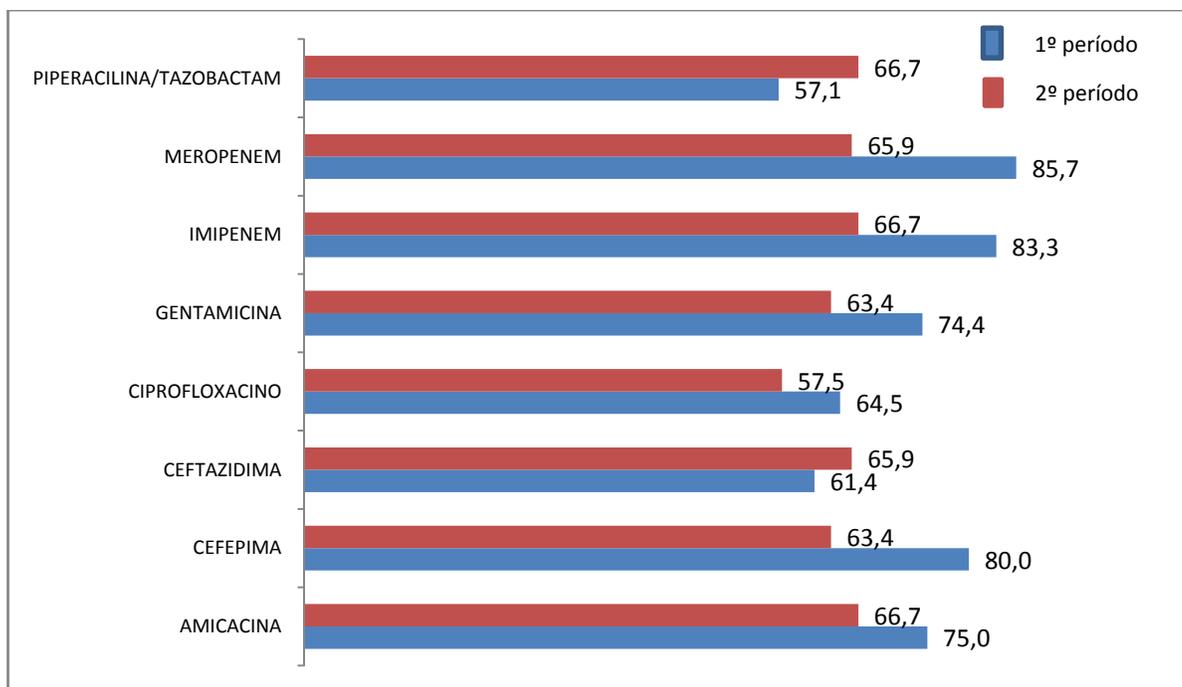


Tabela 9 - Comparação dos perfis de sensibilidade de *P. aeruginosa* aos diferentes antibióticos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

Antimicrobiano testado	Momento	Resistentes		Sensíveis		Número total de isolados	p
		n	%	n	%		
Amicacina	1º. período	11	25,0	33	75,0	44	0,395
	2º. período	14	33,3	28	66,7		
Cefepima	1º. período	6	20,0	24	80,0	30	0,130
	2º. período	15	36,6	26	63,4		
Ceftazidima	1º. período	17	38,6	27	61,4	44	0,667
	2º. período	14	34,1	27	65,9		
Ciprofloxacino	1º. período	11	35,5	20	64,5	31	0,549
	2º. período	17	42,5	23	57,5		
Gentamicina	1º. período	11	25,6	32	74,4	43	0,276
	2º. período	15	36,6	26	63,4		
Imipenem	1º. período	5	16,7	25	83,3	30	0,114
	2º. período	14	33,3	28	66,7		
Meropenem	1º. período	1	14,3	6	85,7	7	0,409
	2º. período	14	34,1	27	65,9		
Piperacilina/tazobactam	1º. período	3	42,9	4	57,1	7	0,680
	2º. período	12	33,3	24	66,7		

A figura 11 mostra os percentuais de sensibilidade de *K. pneumoniae*. A tabela 10 mostra a comparação dos perfis de sensibilidade de *K. pneumoniae* aos diferentes antibióticos testados nos dois períodos deste estudo. Os resultados mostram que no segundo período do estudo, a sensibilidade de *K. pneumoniae* melhorou de forma estatisticamente significativa frente ao ciprofloxacino ($p = 0,049$).

Figura 11 - Percentuais de sensibilidade de *K. pneumoniae* frente aos antimicrobianos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

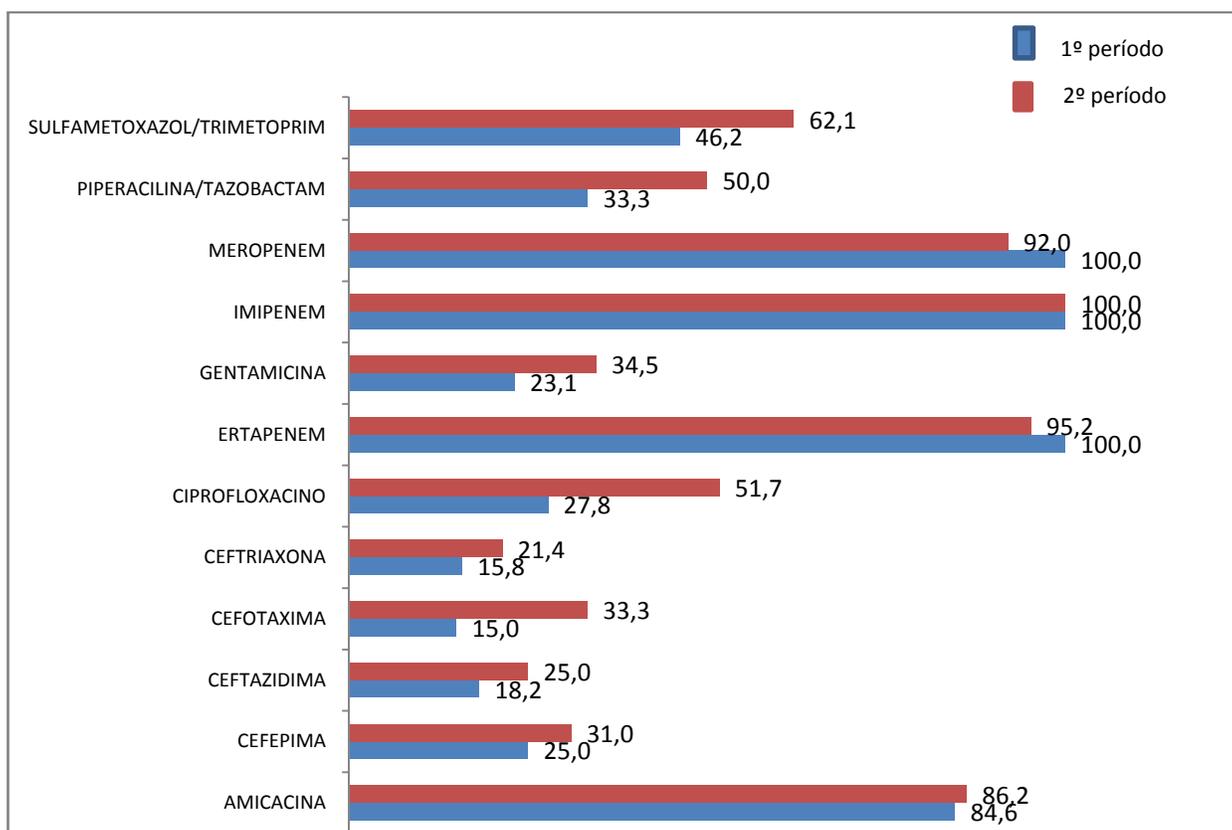


Tabela 10 - Comparação dos perfis de sensibilidade de *K. pneumoniae* aos diferentes antibióticos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

Antimicrobiano testado	Momento	Resistentes		Sensíveis		Número total de isolados	p
		n	%	n	%		
Amicacina	1º. período	6	15,4	33	84,6	39	>0,999
	2º. período	4	13,8	25	86,2	29	
Cefepima	1º. período	15	75,0	5	25,0	20	0,646
	2º. período	20	69,0	9	31,0	29	
Ceftazidima	1º. período	18	81,8	4	18,2	22	0,714
	2º. período	15	75,0	5	25,0	20	
Cefotaxima	1º. período	17	85,0	3	15,0	20	0,246
	2º. período	10	66,7	5	33,3	15	
Ceftriaxona	1º. período	16	84,2	3	15,8	19	>0,999
	2º. período	11	78,6	3	21,4	14	
Ciprofloxacino	1º. período	26	72,2	10	27,8	36	0,049
	2º. período	14	48,3	15	51,7	29	
Ertapenem	1º. período	0	0,0	1	100,0	1	>0,999
	2º. período	1	4,8	20	95,2	21	
Gentamicina	1º. período	30	76,9	9	23,1	39	0,300
	2º. período	19	65,5	10	34,5	29	
Imipenem	1º. período	0	0,0	22	100,0	22	(1)
	2º. período	0	0,0	29	100,0	29	
Meropenem	1º. período	0	0,0	3	100,0	3	>0,999
	2º. período	2	8,0	23	92,0	25	
Piperacilina/tazobactam	1º. período	2	66,7	1	33,3	3	>0,999
	2º. período	10	50,0	10	50,0	20	
Sulfametoxazol/trimetoprim	1º. período	21	53,8	18	46,2	39	0,193
	2º. período	11	37,9	18	62,1	29	

⁽¹⁾ Não é possível calcular por falta de casos de resistência

Na figura 12, o gráfico mostra os percentuais de sensibilidade de *Enterobacter* spp. aos antimicrobianos testados. A tabela 11 mostra a comparação desses perfis nos dois períodos deste estudo. Os resultados mostram que no segundo período do estudo, a sensibilidade deste micro-organismo melhorou de forma estatisticamente significativa frente ao ciprofloxacino ($p = 0,043$).

Figura 12 - Porcentuais de sensibilidade de *Enterobacter* spp. frente aos antimicrobianos testados no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

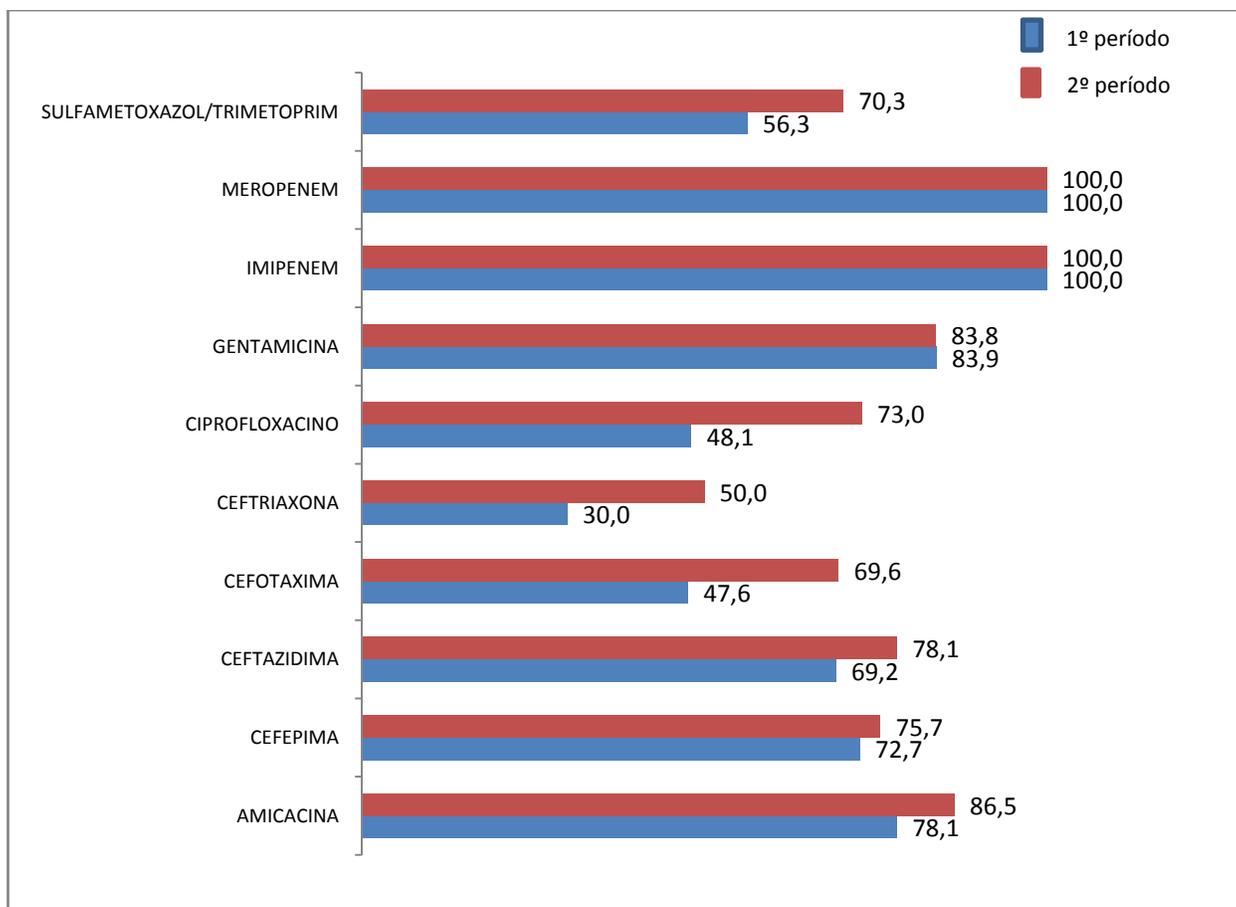


Tabela 11 - Comparação dos perfis de sensibilidade de *Enterobacter* spp. aos diferentes antibióticos no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

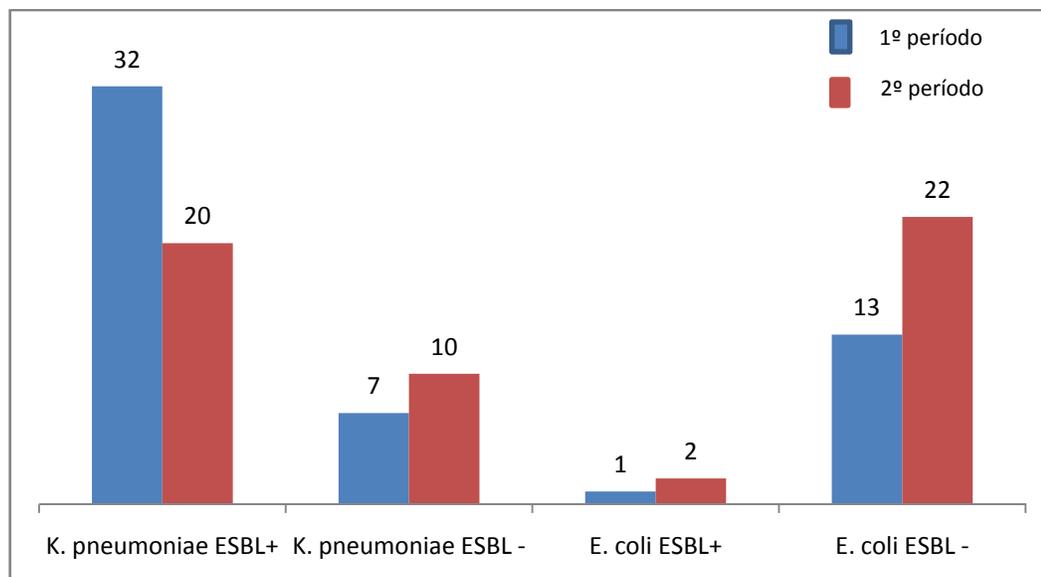
Antimicrobiano testado	Momento	Resistentes		Sensíveis		Número total de isolados	p
		n	%	n	%		
Amicacina	1º. período	7	21,9	25	78,1	32	0,361
	2º. período	5	13,5	32	86,5	37	
Cefepima	1º. período	6	27,3	16	72,7	22	0,801
	2º. período	9	24,3	28	75,7	37	
Ceftazidima	1º. período	8	30,8	18	69,2	26	0,442
	2º. período	7	21,9	25	78,1	32	
Cefotaxima	1º. período	11	52,4	10	47,6	21	0,139
	2º. período	7	30,4	16	69,6	23	
Ceftriaxona	1º. período	7	70,0	3	30,0	10	0,421
	2º. período	7	50,0	7	50,0	14	
Ciprofloxacino	1º. período	14	51,9	13	48,1	27	0,043
	2º. período	10	27,0	27	73,0	37	
Gentamicina	1º. período	5	16,1	26	83,9	31	0,992
	2º. período	6	16,2	31	83,8	37	
Imipenem	1º. período	0	0,0	27	100,0	27	(1)
	2º. período	0	0,0	37	100,0	37	
Meropenem	1º. período	0	0,0	3	100,0	3	(2)
	2º. período	0	0,0	31	100,0	31	
Sulfametoxazol/trimetoprim	1º. período	14	43,8	18	56,3	32	0,227
	2º. período	11	29,7	26	70,3	37	

⁽¹⁾ Não é possível calcular por falta de casos de resistência

⁽²⁾ Não é possível calcular por falta de casos de resistência

A figura 13 mostra as incidências de *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de ESBL nos dois períodos estudados.

Figura 13 - Incidências de *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de ESBL no IOT nos períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.



A Tabela 12 mostra que não houve alteração significativa do ponto de vista estatístico na incidência destas enterobactérias produtoras de ESBL nos dois períodos avaliados ($p > 0,05$).

Tabela 12 – Comparação das Incidências de *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de ESBL no IOT entre os períodos de maio/2005 a abril/2007 e maio/2007 a maio/2009.

Micro-organismo	Momento	ESBL negativo		ESBL positivo		Total	p
		n	%	n	%		
<i>K. pneumoniae</i>	1º. período	7	17,9	32	82,1	39	0,142
	2º. período	10	33,3	20	66,7	30	
<i>E. coli</i>	1º. período	13	92,9	1	7,1	14	>0,999
	2º. período	22	91,7	2	8,3	24	

5. DISCUSSÃO

A crescente resistência antimicrobiana dos agentes envolvidos em infecções relacionadas aos serviços de saúde tem se mostrado um problema de grande importância nas últimas décadas, particularmente no tocante aos BGN^{3,4}. As estratégias de racionalização da prescrição de antimicrobianos no ambiente hospitalar e de mudança no padrão de prescrição desta classe de drogas tem sido utilizadas como ferramentas no combate à constante emergência de resistência nos BGN¹⁰.

Neste estudo, buscou-se avaliar o impacto da restrição ao uso da cefepima sobre o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos BGN mais frequentemente envolvidos em infecções hospitalares no IOT-HCFMUSP. Foram avaliados e comparados, os dados de ocupação e mortalidade hospitalar, visto que possíveis diferenças nos perfis de sensibilidade bacteriana poderiam estar relacionados a diferenças nos perfis de gravidade dos doentes internados em um dos períodos. Avaliou-se, também, as taxas de infecção hospitalar nos dois períodos, devido ao fato que possíveis diferenças nos perfis de sensibilidade estudados poderiam estar relacionadas a diferentes incidências de infecção hospitalar nos dois períodos. Até maio de 2007, período em que foi instituída esta restrição, a cefepima era o antimicrobiano com ação predominante contra BGN de maior consumo no IOT-HCFMUSP. Após esta data, este antibiótico foi substituído pela amicacina na padronização para tratamento empírico de infecções relacionadas a procedimentos cirúrgicos no serviço. A alteração

provocada pela restrição da cefepima no padrão de prescrição de antibióticos no serviço também foi avaliada e comparada para ambos os períodos. Por fim, foram avaliados e comparados os perfis de resistência destes agentes nos períodos de dois anos anteriores a esta restrição e dois anos depois, sendo estudadas em particular as incidências de enterobactérias produtoras de ESBL nos dois períodos.

Para obtenção dos dados de consumo de antimicrobianos, utilizou-se o SAM, sistema também disponível em todos os institutos do complexo hospitalar. Conforme descrito nos resultados, o dado de consumo mensal de antibióticos fornecido foi, para realização das análises posteriores, convertido para DDD por 1000 pacientes-dia. A utilização do sistema DDD para descrição do uso de diferentes drogas numa população é a recomendada pela OMS porque é padronizada internacionalmente e permite a comparação dos consumos de diferentes medicamentos. Ainda não há consenso na literatura sobre o melhor denominador para este dado, sendo os mais utilizados na literatura “100 leitos-dia”, “1000 leitos-dia” ou “1000 pacientes-dia”^{28,30}. Para elaboração deste estudo, foi escolhido o último denominador por refletir melhor a verdadeira ocupação hospitalar, visto que, assim, leitos não ocupados por pacientes não entram na contabilização dos dados, sendo o uso de leitos-dia considerado inadequado em estudos sobre pressão seletiva de antimicrobianos²⁸.

Para levantamento dos dados de sensibilidade bacteriana foi utilizado o módulo de controle de infecção hospitalar do SIGH, programa disponível em todo o complexo HCFMUSP. Desde sua implantação, este programa tem sido utilizado no IOT-

HCFMUSP como principal arquivo de dados relativos a infecções hospitalares e, ao longo dos anos, tem se mostrado de grande utilidade e confiabilidade para elaboração de relatórios, dentre os quais os relatórios de sensibilidade como os utilizados neste estudo. Isto deve-se, principalmente, ao fato de todos os dados serem inseridos no programa exclusivamente por enfermeiros da CCIH, de forma que somente são contabilizados para este relatório os agentes que preenchem os critérios estabelecidos para elaboração de antibiogramas cumulativos³⁶.

A análise dos dados de consumo de antimicrobianos nos dois períodos mostra, em primeiro lugar, que a política de restrição ao uso da cefepima instituída no hospital foi eficaz, visto que o consumo médio mensal deste antibiótico diminuiu de 159,57 DDD por 1000 pacientes-dia no primeiro período para 13,45 DDD por 1000 pacientes-dia no segundo período, e esta variação foi estatisticamente significativa. O aumento observado e também significativo do consumo de amicacina no segundo período, de uma média mensal de 13,03 DDD por 1000 pacientes-dia para 93,79 DDD por 1000 pacientes-dia é explicado pelo seu papel no segundo período estudado como antibiótico padronizado, em substituição à cefepima, para tratamento empírico das infecções pós-operatórias. Porém, percebe-se que o consumo de amicacina não atingiu o mesmo patamar ocupado pelo consumo da cefepima anteriormente. Isto provavelmente, deve-se ao perfil menos seguro de uso deste aminoglicosídeo, principalmente devido às suas reconhecidas toxicidades renal e auditiva. Este fato, possivelmente, gerava uma tendência de substituição da sua prescrição por outros

antibióticos considerados menos tóxicos assim que os resultados de cultura e antibiograma estivessem disponíveis e permitissem esta substituição, o que provavelmente não acontecia com a cefepima, droga tradicionalmente considerada de menor toxicidade. Observou-se no período pós-restrição, também, a queda do consumo de imipenem. Este fato, por sua vez, correlaciona-se mais ao aumento de consumo de ertapenem no segundo período estudado que à restrição da cefepima. No IOT, a partir de março de 2006, foi introduzido o ertapenem como antibiótico de escolha para tratamento das infecções por enterobactérias produtoras de ESBL, e os resultados do impacto desta introdução, particularmente sobre a sensibilidade de *P. aeruginosa*, já foram publicados^{39,40}. A análise dos consumos de aztreonam, colistina e levofloxacino mostra que, embora tenha havido alteração estatisticamente significativa entre os dois períodos, o consumo destas drogas foi muito baixo em todo o estudo quando comparado ao dos outros antibióticos, diminuindo a importância deste achado. Por outro lado, o consumo de ciprofloxacino aumentou de uma média mensal de 38,61 DDD por 1000 pacientes-dia para 50,89 DDD por 1000 pacientes-dia após a restrição descrita. Embora sem significância do ponto de vista estatístico, visto análise ter mostrado valor de p igual a 0,07, esta variação pode estar relacionada à alteração na sensibilidade dos BGN no segundo período do estudo, pois houve melhora nos padrões de sensibilidade de *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. no período que se seguiu à restrição da cefepima.

A análise do consumo por classe de antimicrobianos, conforme as definições adotadas para este estudo, mostrou diminuição no consumo de cefalosporinas com ação anti-*Pseudomonas* no segundo período estudado, fato relacionado à queda marcante no consumo da cefepima, visto que não houve variação significativa no consumo de ceftazidima. A queda no consumo de carbapenêmicos do grupo 2 relacionou-se, conforme descrito acima, à diminuição no consumo do imipenem, pois não houve alteração significativa no consumo de meropenem. O aumento observado no consumo dos aminoglicosídeos relacionou-se ao aumento importante observado no uso da amicacina no segundo período, pois não houve mudança significativa no consumo da gentamicina. Com relação ao consumo das polimixinas, a análise é a mesma já descrita para o consumo da colistina isoladamente.

Com relação à incidência dos BGN como causadores de infecção, não houve diferença entre os dois períodos avaliados. No primeiro período, esta incidência foi de 51% e no segundo, de 56%. Chama a atenção esta alta ocorrência de BGN relacionados a infecções hospitalares quando se leva em consideração que a maioria destas infecções são relacionadas a procedimentos cirúrgicos ortopédicos, para os quais a literatura coloca os cocos Gram-positivos, especialmente *Staphylococcus* spp. como os agentes mais frequentes^{41,42}. *A. baumannii*, *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* foram os BGN mais incidentes nos dois períodos estudados, sendo que *A. baumannii* foi o mais frequente no período anterior à restrição da cefepima e *P. aeruginosa*, no período posterior.

Para *A. baumannii*, a análise dos dados de sensibilidade mostrou melhora significativa da sensibilidade frente à gentamicina e piora frente ao imipenem, embora não tenha havido diferenças no consumo intra-hospitalar destes antimicrobianos. Essa piora da sensibilidade frente a imipenem, contudo, foi observada em todo o Complexo HCFMUSP, embora os outros institutos não realizassem políticas de restrição ao uso do cefepima*. A diferença observada, no primeiro período do estudo, entre as sensibilidades frente ao imipenem e ao meropenem deveu-se, provavelmente, ao fato de que o meropenem não fazia parte dos testes de sensibilidade de rotina durante parte do tempo deste período. Apesar da restrição ao uso da cefepima, não houve alteração no perfil de sensibilidade de *A. baumannii* a este antimicrobiano no IOT. Estes resultados se opõem àqueles de outros estudos que analisaram o impacto da restrição de cefalosporinas sobre este agente, visto que Du et al. encontraram melhora no perfil de sensibilidade de *A. baumannii* frente ao ciprofloxacino após a restrição ao uso de cefalosporinas de terceira geração e Brahmi et al. encontraram, após restrição ao uso da ceftazidima, melhora na sensibilidade desta bactéria frente a ceftazidima e imipenem^{24,27}. Por outro lado, Ntagiopolos et al. também observaram piora do perfil de resistência de *A. baumannii* frente a imipenem após um período de restrição ao uso de ceftazidima¹⁰.

A análise e comparação dos dados do perfil de sensibilidade de *P. aeruginosa* nos dois períodos estudados mostrou que não houve alteração neste perfil após a restrição da cefepima para nenhum dos antibióticos testados. Este resultado

* Rossi F, Almeida Jr JN. (Seção de Microbiologia da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP). Dados não publicados, 2009.

difere daquele publicado por Ntagiopoulos et al., que encontraram, após um período de restrição ao uso de ceftazidima e fluoroquinolonas, melhora da sensibilidade de *P. aeruginosa* frente à cefepima, porém piora frente ao meropenem¹⁰.

Com relação a *K. pneumoniae*, a comparação dos dados de sensibilidade mostrou melhora significativa do perfil deste agente frente a ciprofloxacino no segundo período do estudo, embora o consumo deste antimicrobiano tenha aumentado neste período. Não houve diferenças nas incidências de bactérias desta espécie ou de *E. coli* produtoras de ESBL entre os dois períodos estudados. A melhora da sensibilidade de *K. pneumoniae* agente frente ao ciprofloxacino foi semelhante ao observado por Ntagiopoulos et al. após a restrição ao uso da ceftazidima¹⁰. Com relação à não alteração do perfil de sensibilidade deste agente frente à cefalosporinas restrita, os resultados deste estudo aproximaram-se daqueles publicados por Meyer et al., que não observaram variação na sensibilidade do agente à ceftazidima após a sua restrição²⁸. Por outro lado, Rahal et al. observaram melhora no padrão de sensibilidade desta bactéria às cefalosporinas após a restrição desta classe de drogas, diferentemente do observado no presente estudo¹. Ainda, em oposição ao encontrado por Brahmi et al. após restrição da ceftazidima, não houve diminuição na incidência de *K. pneumoniae* produtora de ESBL após a restrição da cefepima²⁷.

Para *Enterobacter* spp., a análise dos dados mostrou que, de forma semelhante ao ocorrido com *K. pneumoniae*, houve melhora significativa do perfil de sensibilidade frente ao ciprofloxacino no período que se seguiu à restrição à cefepima.

Este resultado positivo é diferente do publicado por Du et al., que não observaram alteração no padrão de sensibilidade deste agente após política de restrição ao uso de cefalosporinas de terceira geração²⁴.

Entre os dois períodos estudados, não houve diferenças na média do tempo de permanência hospitalar dos pacientes nem na taxa de mortalidade hospitalar, bem como não houve diferença significativa nas taxas de infecção hospitalar. Esses dados permitem inferir, de forma indireta, que o nível de gravidade dos pacientes internados provavelmente foi parecido nos dois períodos, assim como a prevalência de doentes com quadro de infecção hospitalar em ambos os períodos. Isto é importante porque diferenças na gravidade dos pacientes ou na prevalência de doentes com infecções hospitalares poderiam influenciar as variações nos perfis de sensibilidade bacteriana descritos acima.

As limitações dos estudos do tipo ecológico na análise da relação entre o consumo de antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência bacteriana no ambiente hospitalar foram exploradas em artigo publicado por Cantón et al. em 2009, e também se aplicam a este trabalho²⁰. A resistência bacteriana aos antimicrobianos é dirigida pelos princípios da seleção natural, e seus mecanismos subjacentes de seleção e dispersão configuram elementos de enorme complexidade. A influência do consumo de antibióticos sobre esta resistência poderia, inclusive, ter efeitos diferentes no decorrer do tempo, sendo mais relevante no momento do surgimento de um mecanismo específico de resistência. Com relação à análise do perfil de sensibilidade

bacteriana, os pontos de corte estabelecidos pelo CLSI para definição de resistência e adotados nestes tipos de estudo são muito elevados, excluindo da análise cepas bacterianas com baixo nível de resistência que, na maioria das vezes, precedem as cepas com alto nível de resistência e que também seriam importantes na análise do ambiente hospitalar¹⁷.

Uma limitação deste estudo em particular é a ausência da análise por biologia molecular das bactérias envolvidas, o que permitiria avaliar se as diferenças nos perfis de sensibilidade observadas seriam devidas à introdução de novas cepas bacterianas ou à expansão clonal. Isto ocorreu porque os dados utilizados nesta pesquisa foram obtidos das análises microbiológicas realizadas de rotina no HCFMUSP, e as cepas de bactérias envolvidas em infecção não são submetidas, dentro desta rotina, a análise por biologia molecular. Como estas cepas também não são armazenadas, não foi possível tal análise de forma posterior. Outra deficiência é a falta de medidas da adesão dos profissionais de saúde às práticas de controle de infecção hospitalar nos dois períodos estudados. Embora as recomendações de tais práticas tenham sido as mesmas em ambos os períodos, diferenças na adesão a estas entre os dois períodos poderiam influenciar os resultados obtidos.

Durante o período total de quatro anos de observação compreendido neste estudo, houve outra mudança no padrão de prescrição de antibióticos além da restrição ao uso da cefepima, que foi a introdução do ertapenem em março de 2006 e a sua adoção como antibiótico de escolha para o tratamento de infecções causadas por

enterobactérias produtoras de ESBL. Durante dez dos 24 meses do primeiro período do estudo o ertapenem não foi utilizado, e seu consumo aumentou de forma estatisticamente significativa no segundo período. Porém, como este carbapenêmico não era utilizado de forma empírica e adotado somente em casos de infecções confirmadas por produtores de ESBL, o fato de não ter havido variação na incidência destas enterobactérias diminui a possível influência do uso do ertapenem nos resultados deste estudo.

Apesar das limitações apresentadas, os resultados deste estudo sugerem um impacto positivo da restrição da cefepima sobre o perfil de sensibilidade dos BGN envolvidos em infecções hospitalares no IOT, visto que para *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. houve, após a restrição, melhora da sensibilidade frente a ciprofloxacino. No contexto deste Instituto, esta melhora possivelmente trouxe benefícios, visto que torna disponível para o tratamento de muitos pacientes o uso de um antibiótico disponível por via oral e com maior facilidade de administração por tempo prolongado, o que se faz necessário na parte dos casos das infecções osteoarticulares.

6. CONCLUSÕES

Após a restrição ao uso da cefepima, não houve diferenças significantes na incidência geral de BGN como causadores de infecção comparando-se os períodos anterior e posterior a esta restrição.

Para *A. baumannii*, após a restrição, houve melhora no perfil de sensibilidade frente à gentamicina e piora frente ao imipenem.

Para *P. aeruginosa*, não houve alterações significantes no perfil de sensibilidade.

Com relação a *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. houve melhora significativa na sensibilidade frente ao ciprofloxacino.

Não houve diferenças nas incidências de *K. pneumoniae* e *E. coli* produtoras de ESBL entre os dois períodos estudados.

7. REFERÊNCIAS

1. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, Lim M. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*. 1998;280:1233-7
2. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple Gram-negative species: Experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis*. 2002;24:499-503
3. Bartoloni A, Bartalesi F, Mantella A, Dell'Amico E, Roselli M, Strohmeyer M, Barahona HG, Barrón VP, Paradisi F, Rossoloni GM. High prevalence of acquired antimicrobial resistance unrelated to heavy antimicrobial consumption. *J Infect Dis*. 2004;189:1291-4
4. 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;200:838-

5. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14;1722-30
6. Borg MA, Cookson BD, Zarb P, Scicluna EA. Antibiotic resistance surveillance and control in the Mediterranean region: report of the ARMed consensus conference. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3:654-9
7. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:546-53
8. Rogues AM, Dumartin C, Amadéo B, Venier AG, Marty N, Parneix P, Gachie JP. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 french hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:1389-95
9. Drummond CW. Resistance is futile – a conference to promote the rational use of antimicrobials in acute hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:171-5
10. Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-

negative microorganisms in an intensive care unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:360-5

11. de Araujo OR, da Silva DC, Diegues AR, Arkader R, Cabral EA, Afonso MR, Louzada ME, Albertoni AC. cefepime restriction improves Gram-negative overall resistance patterns in neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:277-80

12. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G, Betica-Radic L. Antimicrobial utilization and bacterial resistance at three different hospitals. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:375-83

13. Burke JP. Antibiotic resistance – squeezing the balloon? *JAMA*. 1998;14:1270-1271

14. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:1152-6

15. Livermore D. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*. 2009;64 (suppl. 1):129-36

16. Lautenbach E, Polk RE. Resistant Gram-negative bacilli: A neglected healthcare crisis? *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(23 Suppl 14):S3-S21
17. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: Risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:254-60
18. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: latin american and brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis.* 2004;8:25-79
19. Sader HS, Jones RN, Baiocchi-Andrade S, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;44:273-80.
20. Cantón R, Cobo J. Consumo de antimicrobianos y Resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:437-40

21. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC programme in North America (1999 – 2001). *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:290-6
22. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in german intensive care units (SARI): A summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006;34:303-9
23. Maortua H, Canut A, Ibáñez B, Martínez D, de Domingo MJ, Labora A. Relación entre la resistència bacteriana intrahospitalaria y El consumo de antimicrobianos durante um período de 13 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:441-8
24. Du B, Chen D, Liu D, Long Y, Shi Y, Wang H, Rui X, Cui N. Restriction of third-generation cephalosporin use decreases infection-related mortality. *Crit Care Med.* 2003;31:1088-93
25. 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 Chemoter.* 2004;53:853-9

26. Chang MT, Wu TH, Wang CY, Jang TN, Huang CY. The impact of an intensive antimicrobial control program in a Taiwanese medical center. *Pharm World Sci.* 2006;28:257-64
27. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Lahdhiri S, Thabet H, Hedhili A, Amamou M. Impact of ceftazidime restriction on Gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. *J Infect Chemoter.* 2006;12:190-4
28. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. *Intensive Care Med.* 2009;35:862-70
29. Kuster SP, Ruet C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Quantitative antibiotic use in hospitals: Comparisons of measurements, literature review and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008;36:549-59
30. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: Be careful what you measure. *J Antimicrob Chemoter.* 2010;65:163-8

31. Berrington A. Hospital antibiotic prescribing data require careful local interpretation. *J Antimicrob Chemoter.* 2007;59:162-3

32. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with defined daily doses (DDD). 2004. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd>

33. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Hospital epidemiology and infection control, 3rd ed., Mayhall CG, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1659-702

34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios NNIS para o diagnóstico de infecções hospitalares. 2004. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/aula_NNIS.pdf

35. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Infecção hospitalar – Manual de orientações e critérios diagnósticos. Sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do Estado de São Paulo. São Paulo, SP: 2009

36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data: Approved guideline – 3rd ed. CLSI document M39-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009
37. Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: A new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis.* 2007;44:867-73
38. Kirkwood BR, Sterne JA. Essential medical statistics. 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, 2006:502.
39. Lima AL, Oliveira PR, Paula AP, Zumiotti AV. Influence of ertapenem administration on the incidence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Braz J Infect Dis.* 2008;12:105-6.
40. Lima AL, Oliveira PR, Paula AP, Dal-Paz K, Rossi F, Zumiotti AV. The impact of ertapenem use on the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem: a hospital case study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:487-90.
41. Esposito S, Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:287-93.

42. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury*. 2006;37:S59-S6.