

Sonia Regina Hidalgo

**ANÁLISE DO PERFIL DE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS
E CORRELAÇÃO COM RESISTÊNCIA BACTERIANA DE
ALGUNS AGENTES ISOLADOS EM HEMOCULTURAS DE UM
HOSPITAL DE ENSINO DE SÃO PAULO**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção
do título de Doutor em Ciências da Saúde**

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Nascimento Burattini
Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Pires Pereira

São Paulo
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Hidalgo, Sonia Regina

Análise do perfil de consumo de antimicrobianos e correlação com resistência bacteriana de alguns agentes isolados em hemoculturas de um hospital de ensino de São Paulo. / Sonia Regina Hidalgo -- São Paulo, 2008.

xii, f.103

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ciências..

Título em inglês: Analysis of the consumption of antimicrobial and correlation with resistance bacterial of agents in bloodstream infections in a teaching hospital in São Paulo- Brazil.

1. Agentes Antibacterianos/uso terapêutico 2. Uso de Medicamentos 3. Resistência Microbiana a Medicamentos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Chefe do Departamento: Ângelo Amato Vincenzo de Paola
Chefe da Disciplina: Sergio Barsanti Wey
Coordenador do Curso de Pós-graduação: Ricardo Sobhie Diaz

Este trabalho foi desenvolvido com auxílio
fornecido pela Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal do
Nível Superior(CAPES/MEC) .

SÃO PAULO
2008

***Aos meus filhos,
Luiz Henrique e Leonardo:***

*Viver é afinar o instrumento,
De dentro pra fora
De fora pra dentro
“A toda hora, a todo o momento”*

*Tudo é uma questão de manter
A mente quieta,
A espinha ereta e
O coração tranqüilo*

(Walter Franco/Leila Pinheiro)

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Marcelo Nascimento Burattini, pela enorme ajuda para realização deste trabalho, acreditando sempre em mim, mesmo quando nem eu acreditava. Apoio total e irrestrito nas inúmeras reuniões, elucidando por completo, todas minhas dúvidas e questionamentos.

Prof. Dr. Carlos Alberto Pires Pereira, mesmo com algumas divergências, levadas a bom termo, foi para mim sempre um exemplo de caráter e profissionalismo.

Prof. Dr. José Carlos Longo, por ter deixado para sempre um exemplo de dedicação e profissionalismo, o carinho demonstrado ao longo da minha permanência no Hospital São Paulo.

Dra. Marise Reis de Freitas, responsável pela minha busca no aprimoramento de conhecimentos com o grupo de Racionalização dos Antimicrobianos do Hospital São Paulo.

Aos amigos da UNIFESP: Dra Adriana, Dr. Alexandre Marra, Dra. Irna, Dra. Janaina, Dra. Luci, Dr. Moacir, Dra. Nanci pelo companheirismo ao longo desta jornada.

Aos professores: Prof. Dr. Antonio Carlos Campos Pignatari, Prof. Dra. Ana Cristina Gales, Prof. Dr. Arnaldo Lopes Colombo, Prof. Dr. Celso Granato, Prof. Dr. Davi Salomão Levi, Prof. Dr. Eduardo Servolo de Medeiros, Prof. Dr. Helio Sader, Prof. Dr. Reinaldo Salomão, Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz, Prof. Dr. Sergio Barsanti Wey, pelo agradável e produtivo convívio ao longo do Curso de Pós-Graduação.

Aos funcionários da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina, D. Neide, Cristina, na valiosa colaboração em várias fases desta tese.

Aos funcionários do Centro de Processamento de Dados do HSP, Carlos e Leonor pela infinita ajuda na obtenção de dados para compor este estudo.

Aos amigos e funcionários do Complexo Municipal de São Caetano do Sul, pela compreensão e colaboração para que eu pudesse conciliar todos os compromissos.

Ao amigo Humberto, sabendo que: conteúdo é tudo, mas a estética é bem vinda.

A grande amiga Eva pela paciência e compreensão com as concordâncias, pontos, vírgulas, crases etc. Eternos dramas do português.

As amigas: Beatriz, Cidinha, Eva, Solange pela paciência de me ouvir falando da tese o tempo todo.

Finalmente a minha família, que soube compreender as ausências necessárias para este trabalho que significa uma enorme realização profissional.

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem”.

“Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”.

(Fernando Pessoa)

SUMÁRIO

	Dedicatória	iv
	Agradecimentos	v
	Resumo	x
1.	INTRODUÇÃO	1
2.	REVISÃO DA LITERATURA	4
3.	OBJETIVOS	15
4.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
4.1	Local do Estudo	18
4.2	Período do Estudo	18
4.3	Unidades Avaliadas	18
4.4	Antimicrobianos analisados 1995 a 2006	20
4.5	Consumo de Antimicrobianos - Dose Diária Definida	21
4.6	Análise das Hemoculturas e Proporção de Resistência Bacteriana	24
4.7	Análise Estatística	25
5.	RESULTADOS	26
5.1	Análises dos números de leitos e Pacientes-dia do Hospital São Paulo e Unidades de Internação agrupadas	27
5.2	Consumo dos antimicrobianos expresso em DDDm/ 100 pacientes-dia,	29
5.3	Análise do consumo dos antimicrobianos agrupados pela Indicação Clínica	32
5.3.1	Consumo de Drogas Anti-Estafilocócicas no HSP e Unidades de Internação	38
5.3.2	Consumo de Drogas para agentes Gram-Negativos no HSP e Unidades de Internação	39
5.3.3	Consumo de Drogas Antifúngicas no HSP e Unidades de Internação	40
5.3.4	Consumo de Outros Antibióticos no HSP e Unidades de Internação	42
5.4	Análise do Consumo de antimicrobianos pela Classe Farmacológica	43
5.4.1	Análise do Consumo da Classe Cefalosporinas	43
5.4.2	Análise do Consumo da Classe dos Glicoptídeos- Vancomicina	45
5.4.3	Análise do Consumo da Classe dos Carbapenens	46

5.4.4	Análise do Consumo da Classe das Penicilinas com Inibidor de Beta-lactamases	48
5.4.5	Análise do Consumo da Classe das Quinolonas - Ciprofloxacina	49
5.5	Análise do Perfil de Resistência Bacteriana das hemoculturas e a correlação com o consumo de antimicrobianos	51
5.5.1	Avaliação dos microorganismos Gram-Positivos de Hemoculturas	51
5.5.1.1	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Staphylococcus aureus</i> das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados	51
5.5.1.2	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Staphylococcus coagulase</i> negativo das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados	53
5.5.1.3	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Streptococcus pneumoniae</i> das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos	54
5.5.1.4	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Enterococcus</i> spp. das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados	56
5.5.2	Avaliação dos Microorganismos Gram-Negativos de Hemoculturas	57
5.5.2.1	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Acinetobacter baumannii</i> das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados.	58
5.5.2.2	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Enterobacter</i> spp. das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados	60
5.5.2.3	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Escherichia coli</i> das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados.	62
5.5.2.4	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Klebsiella pneumoniae</i> das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados.	64
5.5.2.5	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados	66
5.5.2.6	Análise da Correlação do percentual de resistência de <i>Serratia</i> spp. das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados.	68
5.5.2.7	Análise da Correlação do percentual de resistência de Cepas Produtoras de Beta-Lactamases de Espectro Estendido (<i>ESBL</i>) das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados.	70
6.	DISCUSSÃO	72
7.	CONCLUSÕES	91
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
	ABSTRACT	

Lista de Abreviaturas

HSP-UNIFESP	Hospital São Paulo –Universidade Federal de São Paulo
DDD	Dose Diária Definida
ATC/DDD	Anatomical Therapeutic Chemical- Defined Daily Dose (Classificação anatomica terapeutica quimica e Dose Diaria Definida)
DDD	Dose Diária Definida
OMS - WHO	Organização Mundial da Saúde – <i>World Health Organization</i>
MS	Ministério da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (EUA)
CM	Clínica Médica / Propedêutica
PS	Pronto Socorro
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
CC	Centro Cirúrgico
ECN	Estafilococos coagulase-negativos
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina
ORSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Oxacilina
VRE	Enterococos Resistente à Vancomicina
ESBL	<i>Extend Spectrum Beta- Lactamase</i> (Beta-lactamase espectro estendido)
NCCLS	<i>National Committe for Clinical Laboratory Standards</i>
Pi/Taz	Piperacilina/Tazobactam
Cftz	Ceftazidima
Cfep	Cefepime
Gen	Gentamicina
Imi	Imipenem/Cilastatina
Mero	Meropenem
SMT	Sulfametoxazol/trimetoprim

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os antimicrobianos são amplamente utilizados em hospitais. A análise do elevado consumo de antimicrobianos de uma instituição hospitalar permite direcionar intervenções específicas e apontar o uso inadequado ou abusivo, além de contribuir para conter a disseminação da resistência bacteriana a estes medicamentos.

OBJETIVOS: Analisar a variação de consumo dos principais antimicrobianos utilizados no Hospital São Paulo e nas enfermarias agrupadas por especialidades, entre 1995 a 2006. Correlacionar o consumo dos antimicrobianos com a resistência bacteriana de alguns microorganismos isolados de hemoculturas entre 2000 a 2006.

MÉTODO: Análise do consumo de 27 antimicrobianos agrupados por Indicação Clínica e/ou Classe Farmacológica do hospital e por tipo de unidades de internação. Para a mensuração do consumo dos antimicrobianos foi utilizada o número de Doses Diárias Definidas por 100 pacientes-dia, para cada enfermaria e todo hospital. Também se correlacionou o consumo de antimicrobianos com a frequência de resistência bacteriana de alguns agentes isolados de hemoculturas. Os dados foram avaliados por Análise de Variância (ANOVA) e regressão linear simples, adotando 5% como limiar de significância.

RESULTADOS: Houve diminuição no número de pacientes-dia atendidos nas enfermarias Clínicas e Cirúrgicas e aumento nas Unidades de Terapia Intensiva. Os antibióticos mais consumidos foram respectivamente: Ceftriaxona, Cefalotina, Clindamicina, Vancomicina, Amicacina, Metronidazol e Ciprofloxacina. As Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração foram as mais consumidas dentre drogas para microorganismos Gram-negativos e a Vancomicina entre as Anti-estafilocócicas. Os antifúngicos apresentaram aumento significativo no consumo durante o estudo. Outros antimicrobianos analisados destacaram-se pela elevada prescrição: a Clindamicina, Metronidazol e a Ciprofloxacina. As enfermarias que apresentaram maior uso das drogas analisadas foram: UTI-Geral, Transplantes, Pronto Socorro, Propedêuticas, Hematologia, Gastrocirurgia e Neurocirurgia. Dentre os agentes Gram-positivos analisados apresentaram diminuição de resistência bacteriana a alguns antibióticos: *Staphylococcus* coagulase negativo (Ciprofloxacina, Gentamicina e Rifampicina), *Staphylococcus aureus* (Ciprofloxacina e Gentamicina) e os *Enterococcus* spp. (Gentamicina). Não houve correlação estatisticamente significativa entre o consumo de antimicrobianos e a resistência bacteriana dos microorganismos Gram-Positivos das hemoculturas. Entre os microorganismos Gram-negativos selecionados, apresentaram aumento de percentual de resistência a diversos antimicrobianos: *Acinetobacter baumannii* (Ciprofloxacina, Imipenem, Meropenem); *Enterobacter* spp. (Ceftriaxona,

Cefepime, Ceftazidime); *Escherichia coli* (Ciprofloxacina); *Klebsiella pneumoniae* (Cefalotina, Ceftriaxona, Cefepime, Ceftazidima, Ciprofloxacina e Sulfametoxazol/Trimetoprim) e para as cepas produtoras de ESBL (Ceftriaxona). Os microorganismos *Enterobacter* spp. e *Klebsiella pneumoniae* apresentaram correlação positiva e estatisticamente significativa entre o aumento no percentual de resistência e o consumo da Ceftriaxona e Cefepime, durante o período analisado. **Conclusão:** Observou-se aumento de consumo em 12 (44,4%) das drogas analisadas e diminuição em 7 (25,9%), durante anos de 1995 a 2006. Os antimicrobianos foram mais consumidos em ordem decrescente, nas Unidades de Terapia Intensiva, de Pronto Socorro, Unidades Clínicas e Unidades Cirúrgicas. Houve correlação estatisticamente significativa entre o aumento de consumo de Cefalosporinas com aumento do percentual de resistência para os microorganismos *Enterobacter* spp. e *Klebsiella pneumoniae*.

1. INTRODUÇÃO

A monitorização do consumo de antimicrobianos é um instrumento de interesse indiscutível, com aplicações em áreas que vão desde os estudos clínicos aos fármacos-epidemiológicos e microbiológicos. Tem merecido atenção especial nos últimos anos, devido às crescentes preocupações com a emergência de cepas de microorganismos multirresistentes, uma vez que esse fato se correlaciona em parte com os níveis de exposição da população aos antimicrobianos, e em particular a certos grupos de antibióticos.

Uma das principais preocupações mundiais quanto a medicamentos está relacionada à utilização de antimicrobianos. O aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta dificuldades no manejo de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais. Nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados em ações sobre o uso racional de antimicrobianos, além disso, existem dados limitados sobre o uso desses agentes em hospitais.

O desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos é uma estratégia intrínseca de sobrevivência dos agentes microbianos, sendo uma consequência inevitável da utilização e agravada com o uso incorreto ou indiscriminado dos mesmos. Neste contexto, o conhecimento da utilização dos antimicrobianos em parceria com a vigilância epidemiológica à resistência microbiana, apresenta-se como um instrumento essencial para a orientação de uma política de utilização racional destes fármacos, bem como serve de avaliação para sua efetiva implantação.

Quando analisamos sistematicamente o tipo e quantidade de antimicrobianos dispensados, podemos verificar as eventuais diferenças devidas ao tipo de cuidados assistenciais prestados, a existência de uma variação na abordagem terapêutica das infecções ocorridas ou tratadas em ambiente hospitalar, além da disponibilidade de recomendações terapêuticas locais, para o tratamento das infecções mais frequentes e, ainda, a aderência às recomendações terapêuticas na prática da clínica diária. Esta análise proporciona informações críticas para o aprimoramento das decisões relativas ao adequado uso destas drogas, sejam de natureza técnica ou administrativa.

Por este motivo, é fundamental, para efeitos das ações de monitorização, escolher unidades ou serviços hospitalares com atividades assistenciais semelhantes, a fim de assegurar a validade da comparação dos dados obtidos, permitindo, deste modo, avaliar os perfis de utilização de antibióticos em cada área específica.

A Dose Diária Definida é unidade técnica de medida e comparação padronizada pela Organização Mundial de Saúde para converter dados sobre consumos de medicamentos de diferentes origens em unidades comparáveis, pois independe de diferenças de preços ou apresentações.

Os estudos sobre as variações no consumo de antimicrobianos na prática clínica devem merecer uma avaliação metodológica e aprofundada para permitir a análise de problemas específicos de cada unidade hospitalar.

Assim, torna-se necessário estabelecer mecanismos de vigilância sobre o uso de antimicrobianos dentro de uma instituição hospitalar. Apesar das bases que fundamentam o uso racional terem sido amplamente discutidas e enfatizadas na literatura, ainda detecta-se situações de mau uso dos mesmos. O presente estudo pretende contribuir para o diagnóstico desta situação, por meio da determinação de tendências do consumo de antimicrobianos em um hospital universitário brasileiro e ainda correlacionar este perfil de consumo com aparecimento de resistência bacteriana em infecções de corrente sanguínea.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Os antimicrobianos constituem os medicamentos mais importantes no desenvolvimento da medicina moderna. As novas tecnologias aplicadas ao tratamento dos pacientes graves por um lado aumentaram as chances de sobrevivência, mas também trouxeram um aumento de infecções graves (Goossens et al.,2005).

A ação antimicrobiana acontece a partir da ligação do antibiótico a um sítio-alvo na bactéria, interrompendo uma função essencial. O mecanismo específico mediante o qual os antibióticos provocam a morte celular varia para cada grupo de antimicrobianos. O antimicrobiano para agir, deverá atingir uma concentração ideal no local de infecção, apresentar afinidade pelo seu sítio de ligação e permanecer um tempo suficiente para exercer seu efeito inibitório.

A principal finalidade do uso dos antibióticos é para o tratamento de um processo infeccioso, quando já existe uma doença infecciosa estabelecida. Podem ainda ser utilizados na profilaxia, quando se deseja evitar uma infecção. Desta forma os antimicrobianos agem diminuindo ou eliminando os microorganismos patogênicos causadores do processo infeccioso e, se possível, preservando os germes não patogênicos da microbiota normal, o que nem sempre é alcançado (Goossens et al.,2005).

A introdução da penicilina durante a Segunda Guerra Mundial foi considerada o ponto de partida para a produção e desenvolvimento dos antibióticos. Em 1943 começou a grande produção da penicilina, reduzindo custos, iniciando-se assim, a era da antibioticoterapia propriamente dita.

Entre as décadas dos 60 e 70 houve a introdução da oxacilina, das cefalosporinas de primeira geração e dos aminoglicosídeos, antibióticos que logo se tornaram amplamente utilizados na prática clínica. O uso abusivo dos aminoglicosídeos

e das cefalosporinas levou rapidamente ao desenvolvimento de resistência bacteriana aos mesmos (John & Rice, 2000).

As cefalosporinas com maior espectro foram aprovadas para uso a partir da década de 80, incluindo ceftriaxona e ceftazidima, uma vez que as bactérias já começavam a tornar-se resistentes às cefalosporinas anteriormente disponíveis. Todos esses antibióticos obtiveram excelente aceitação entre a classe médica e passaram a ser mais utilizados em infecções, sobretudo nas nosocomiais, tanto pela potente ação bactericida, como pela baixa toxicidade e comodidade posológica. Novamente a grande utilização dos mesmos, ocasionou uma pressão seletiva que levou à seleção de bactérias resistentes (Livermore,1991, Medeiros, 1997).

A vancomicina passou a ser a droga de escolha para tratamento das infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina, e com a síntese do carbapenem (aprovada para uso comercial em 1985), que se mostrou potente para infecções causadas por bacilos Gram-negativos, os problemas com as bactérias resistentes pareciam solucionados. Porém o surgimento de *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina, e de bacilos Gram-negativos multirresistentes, inclusive aos carbapenens, evidenciaram que novas atitudes deveriam ser adotadas para conter essa rápida evolução (Flaherty & Weinstein,1996, Weinstein, 2001).

Os antibióticos são a segunda droga mais prescrita em todo mundo, precedidos pelos medicamentos cardiovasculares. Devido a esse alto consumo, a indicação deve seguir protocolos bem estabelecidos e sempre ter uso racional. O uso excessivo e inapropriado de antibióticos relaciona-se a importantes efeitos adversos tais como aumento da mortalidade, da toxicidade, do período de hospitalização, dos custos e, sobretudo da resistência antimicrobiana (Temponi et al.,2005).

O custo dos antimicrobianos representa de 30% a 50% do total gasto pelos hospitais com medicamentos. Isto faz com que este seja um mercado altamente disputado, envolvendo vultosos investimentos na pesquisa e desenvolvimento de um produto até a sua comercialização (Coleman, 1991; Busto et al., 2001).

Considera-se que aproximadamente metade dos pacientes hospitalizados utiliza, em algum momento de sua internação, pelo menos um antimicrobiano parenteral. Por outro lado, infelizmente, metade destas prescrições é inadequada quanto à via de administração, dose e até mesmo na indicação do antibiótico (Cunha, 1998; Weinstein, 2001; Sunenshine et al., 2004).

Para 42% dos pacientes internados no Hospital Universitário do Rio de Janeiro (UFRJ), no período de agosto a outubro de 1979, foi prescrito pelo menos um antimicrobiano, e em somente 17,2% apresentavam propósito terapêutico com comprovação do agente etiológico (Marangoni, 1989).

Um estudo realizado no Hospital São Paulo, em 1991, apontava que os antimicrobianos estão entre as drogas mais prescritas em hospitais, e aproximadamente 50% dos pacientes internados recebiam algum tipo de antibiótico durante sua hospitalização, sendo que 17,6% dos antibióticos prescritos foram considerados inadequados e recusados (Pereira, 1991). Pela importância que os antibióticos assumem no tratamento dos pacientes hospitalizados, recomenda-se que cada instituição desenvolva uma política própria para o uso racional destas drogas que melhor se adaptem à sua realidade (Pereira et al., 1995).

Também, recomenda-se a adoção de análise de custo-efetividade para embasar a formulação de políticas adequadas para sua utilização na atenção à saúde (Caldeira et al., 2005).

Um programa de racionalização do uso de antimicrobianos, mesmo que impulsionado pela necessidade de contenção de custos, tem grande chance de levar concomitantemente a uma melhoria na qualidade da prescrição e, como conseqüência, a um melhor tratamento do paciente (Paladino, 2000).

Oliveira implantou em 1999 um serviço de racionalização de antimicrobianos no Hospital Universitário de Uberaba e comparou os resultados, obtidos entre 1999 e 2000, com os resultados do serviço de racionalização do Hospital São Paulo. Concluiu que o serviço de racionalização diminuiu a pressão seletiva sobre os microorganismos, preservando a utilidade destas drogas, proporcionou uma diminuição nos gastos com os mesmos, além de ter papel importante, em conjunto com outras medidas, no controle das taxas de Infecção Hospitalar (Oliveira, 2002).

Dados obtidos de um hospital universitário do norte do Paraná, em 1988, demonstraram que a taxa de uso de antibióticos era de 46% dos pacientes internados, e numa análise conjunta com custos verificou-se que poderia haver uma redução de cerca de cinco vezes somente, se o tempo de utilização do antimicrobiano para a profilaxia cirúrgica fosse reduzido para 24 horas (Pauli et al.,1988).

Uma análise do consumo de antimicrobianos realizado no Hospital São Paulo, constatou que embora não tenha sido objeto principal do estudo, os custos com os antimicrobianos selecionados diminuíram em 18% durante os anos de 1996 a 2001, refletindo a efetividade de atuação do grupo de controle de antimicrobianos e introdução dos medicamentos genéricos no arsenal farmacêutico nacional (Hidalgo, 2003).

Trabalhando nas questões pertinentes ao uso de antibióticos, diversos programas obtiveram melhoria na qualidade de prescrição médica além de redução significativa dos gastos com esses medicamentos (Ruttimann et al, 2004).

A ação inibitória ou letal do antibiótico se efetiva atingindo os chamados alvos definidos, existentes nas bactérias. A resistência bacteriana a antibióticos reflete a capacidade das bactérias em evitar esta ação inibitória ou letal.

Tal resistência pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é uma característica inerente de algumas espécies bacterianas a um determinado antibiótico, essa resistência pode depender da presença de barreiras naturais para evitar que o antibiótico alcance seu alvo definido, ou que não apresente o alvo sensível à ação desse antibiótico. A resistência adquirida reflete uma mudança genética na bactéria de forma que o antibiótico até então ativo, não o é mais (Fernandes, 2000).

Desta forma, o uso excessivo, indiscriminado ou não criterioso, tanto em hospitais como na comunidade, tem propiciando o desenvolvimento de infecções por germes multirresistentes (Kunin, 1993; Moellering, 1995; Singh, 2002).

Algumas vezes os antibióticos são prescritos de forma inadequada, com o objetivo de agir contra todos os agentes infecciosos, mesmo quando as infecções presumidas por bactérias resistentes não sejam epidemiologicamente predominantes. O mesmo ocorre com a manutenção por tempo prolongado de antibióticos terapêuticos ou profiláticos por questão de “segurança”, mesmo sem evidência de infecção ativa ou indicação de profilaxia.

Vários fatores contribuem para o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos no ambiente hospitalar, algumas relacionadas ao paciente, como o

aumento de doentes com maior gravidade e imunodeprimidos (Carling et al., 1999; Weinstein, 2001; Fridkin, 2001; Goossens et al., 2005).

Outro fator, além da pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos, é a baixa adesão dos profissionais de saúde às medidas de controle das infecções hospitalares (Jones, 2001; McGowan Jr., 2004; Nathwani, 2006).

Nos hospitais, as unidades de terapia intensiva representam as áreas mais importantes para a emergência de bactérias multirresistentes. O uso inapropriado ou prolongado de antibióticos de amplo espectro, a superlotação das unidades e a presença de pacientes cronicamente doentes representando um reservatório de microorganismos resistentes dentro do hospital (Naiemi et al., 2005).

Resistência antimicrobiana é um dos fatores mais importantes na mortalidade dos pacientes com infecção. Os hospitais em todo o mundo têm enfrentado o problema da rápida emergência de resistência e a disseminação de bactérias resistentes. Tanto as bactérias Gram-positivas como as Gram-negativas são causas importantes de infecção hospitalar, particularmente o *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e as bactérias Gram-negativas produtoras de β -lactamases de espectro estendido, para as quais restam poucas opções terapêuticas (Weinstein, 2003; Goossens et al., 2005).

A realidade de diversas instituições de saúde é que vivenciam um aumento significativo das infecções por bactérias resistentes, contra as quais há poucos recursos terapêuticos e antigas drogas tem sido recuperadas para uso clínico, tais como as polimixinas (Levin et al., 1999).

Os fatores de risco para emergência de bactérias resistentes incluem uso indiscriminado de antibióticos, período de hospitalização prolongado, tratamento prévio com antimicrobianos e permanência em Unidades de terapia

intensiva (Flaherby & Weinstein, 1996; Shales et al., 1997), principalmente em hospitais de ensino onde são encaminhados os casos mais complexos (Gaynes, 1995).

Avaliações sobre o consumo de antimicrobianos continuam revelando um exagero no uso destas drogas, atingindo em algumas instituições cifra em torno de 35% a 45% do total das drogas administradas (Craig, 1978; Gaynes, 1995). No Brasil, apesar de poucas informações disponíveis, alguns dados obtidos de levantamento em instituições isoladas comprovam este abuso (Marangoni, 1989; Manrique, 1997; Trabasso, 2000).

A “Infectious Disease Society of America”, recomenda a implantação da padronização de agentes antimicrobianos em cada hospital, bem como monitorização de seu uso, conscientização do corpo clínico para mudanças de antibióticos de maior espectro de ação e controlar a influência de representantes das indústrias farmacêuticas sobre o comportamento médico e da resistência bacteriana (Coignard et al., 2000).

Devido à constatação do abuso no consumo dos antibióticos em hospitais, o Ministério da Saúde, em 1992, através da portaria 930, tornou obrigatória a implantação de medidas para o uso racional de antibióticos, fazendo parte das atribuições da Comissão de Infecção Hospitalar (CCIH).

Segundo a “Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations”, a avaliação do uso de medicamentos é um sistema que permite monitorar continuamente o uso profilático, terapêutico e empírico de drogas, avaliando sua indicação, segurança e efetividade. A indicação refere-se ao uso apropriado a partir das hipóteses diagnósticas do paciente, a efetividade envolve o uso da dosagem, frequência e duração correta do esquema posológico, e a segurança é avaliada a partir da identificação dos fatores de riscos individuais do paciente que predispõem à

interação medicamentosa ou aos efeitos adversos. É um processo de qualidade que envolve principalmente os médicos, os farmacêuticos e a enfermagem. (1991).

Para a uniformização de dados sobre consumo de medicamentos foi desenvolvida a Dose Diária Definida (DDD), conceituada como “a dose média diária de manutenção, usada habitualmente para a principal indicação, expressa em quantidade de princípio ativo”. Seu cálculo permite a porcentagem de pacientes-dia que utilizam determinado produto, fornecendo um indicador preciso do consumo relativo destas drogas. É uma unidade técnica de medida escolhida pela Organização Mundial de Saúde, para converter dados sobre consumo de drogas, até mesmo de diferentes países, em unidades comparáveis, pois independe de diferenças de preços e preparações. Por não ser possível a padronização de uma Dose Diária Definida para pacientes pediátricos, esta normatização não é considerada apropriada para esta população (WHO, 1993).

É importante, para efeitos das ações de monitorização, escolher unidades ou serviços hospitalares com características semelhantes, a fim de assegurar a validade da comparação dos dados obtidos, permitindo, deste modo, avaliar os perfis de utilização de antibióticos em cada área específica (Caldeira et al., 2005).

Através da avaliação do tipo e quantidade de antimicrobiano dispensado podemos analisar as diferenças de cuidados assistenciais prestados, além da variação da abordagem terapêutica das infecções ocorridas ou tratadas durante a internação hospitalar. Pode-se ainda refletir sobre a disponibilidade de recomendações terapêuticas locais para o tratamento das infecções mais frequentes ou, ainda, a adesão às recomendações terapêuticas internacionais na prática da clínica médica (Caldeira et al., 2005).

Consumo de antibióticos tem sido variável incluída em estudos de “Benchmarking”, ferramenta administrativa introduzida nos anos 80 nos Estados Unidos e desde então tem sido reconhecida como um modo eficiente e efetivo de aperfeiçoar diversos processos de uma empresa. “Benchmarking” está sendo utilizado na área de saúde e dentro da farmácia hospitalar com ações voltadas à comparação da utilização de antibióticos, da adequação do seu uso, além de permitir a análise do desempenho histórico das instituições. Lovallo e colaboradores descreveram o emprego desta técnica em mais de 200 hospitais americanos em que é elaborado um relatório que permite que cada hospital compare seus dados com outros de características semelhantes, fornecendo informações que possibilitem metas para melhorias da qualidade contínua (Lovallo et al. 1998).

No Hospital São Paulo, espera-se um elevado consumo de antimicrobianos, que pode ser justificado pela alta complexidade dos pacientes, já que se trata de um hospital universitário, onde são realizados diversos procedimentos, como transplantes de fígado, coração, rins, pâncreas e de medula óssea. Além disso, para os hospitais universitários são encaminhados os casos mais complexos, tanto clínicos como cirúrgicos, necessitando assim, de maior tempo de internação, maiores procedimentos invasivos e por conseqüência, maiores consumo de antimicrobianos, inclusive pela flora bacteriana local apresentar altas taxas de microorganismos multirresistentes.

Nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados na monitorização de ações sobre uso racional de antimicrobianos. Realizar estudos para avaliar o padrão de uso de antibióticos de um hospital público de ensino do porte do Hospital São Paulo, permite a manutenção dos níveis de consumo, direcionar intervenções específicas, sem contar que, contribuiria para conter os elevados índices

de resistência bacteriana a estes medicamentos, influenciando diretamente na saúde financeira da instituição.

Considerando a necessidade da redução das despesas das instituições de caráter público conveniados com Sistema Único de Saúde e devido à importância que representam esta classe terapêutica de medicamentos, devem-se centralizar esforços em medidas de atuação, tanto no sentido de monitorização, direcionar medidas efetivas de tratamento, intervenções, correlacionar com o perfil de sensibilidade dos microorganismos isolados, como uma previsão orçamentária para aquisição dos mesmos.

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS e ESPECÍFICOS:

1. Avaliar o perfil de consumo dos principais antimicrobianos utilizados no Hospital São Paulo entre 1995 e 2006.

1.1. Análise dos antimicrobianos selecionados pela principal Indicação Clínica e/ou pela Classe Farmacológica

1.2. Análise do consumo dos principais antimicrobianos utilizados no Hospital São Paulo por Tipo de Unidades de Internação.

2. Correlacionar consumo de antimicrobianos com a resistência bacteriana para agentes isolados em hemoculturas, no Hospital São Paulo entre 2000 e 2006.

2.1. Analisar a variação no percentual de resistência de alguns agentes microbianos isolados em hemoculturas no período de 2000 a 2006.

2.2. Correlacionar o consumo de antimicrobianos com o percentual de resistência de alguns microorganismos isolados de hemoculturas durante os anos de 2000 a 2006.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. LOCAL DE ESTUDO:

O Hospital São Paulo (HSP) é uma instituição de ensino da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). É público, e a quase totalidade dos pacientes internada é proveniente do Sistema Único de Saúde (SUS).

Localizado na cidade de São Paulo, é um hospital geral, terciário, que presta assistência médica à população local e à de outros Municípios do Estado e do País. Possui 790 leitos, distribuídos em aproximadamente 38 enfermarias das diversas especialidades, sendo 60 leitos para tratamento de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Geral e algumas especializadas de algumas disciplinas. Possui serviços de transplante de rins, coração, pulmão, fígado, pâncreas e medula óssea.

4.2. PERÍODO DO ESTUDO:

Foi analisado o consumo de antimicrobianos no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2006, perfazendo um total de 12 anos de estudo. Para a análise da resistência bacteriana, foi utilizado o período entre 2000 e 2006, período com dados consistentes disponíveis.

4.3. UNIDADES AVALIADAS

Foram avaliadas as principais unidades de internação do hospital agrupadas em Unidades Clínicas, Unidades de Pronto Socorro, Unidades de Terapia Intensiva e Unidades Cirúrgicas.

As unidades de Transplantes tanto de medula óssea como de órgãos sólidos foram incluídos nas Unidades de Terapia Intensivas, pela gravidade dos pacientes internados nestes setores.

O Centro Cirúrgico foi incluído nas Unidades Cirúrgicas por apresentar consumo de antimicrobianos durante os procedimentos e na recuperação anestésica.

Como os valores de referência para análise de consumo de antimicrobianos foram restritos a pacientes adultos, as enfermarias pediátricas compostas de várias unidades, como pediatria geral, berçário, UTI pediátrica, entre outras, não foram incluídas neste estudo.

O Quadro I resume as diversas unidades de internação analisadas, agrupadas nos tipos descritos acima. O número de leitos mostrado corresponde ao existente em dezembro de 2006.

Quadro I: Distribuição das unidades de internação avaliadas no estudo e número de leitos em 2006

Tipos de Unidades	Unidades	Número de Leitos (Dez 2006)
Unidades Clínicas	Apartamentos	8
	Cardiologia	18
	Infectologia	14
	Endocrinologia	6
	Gastroclínica	12
	Hematologia	12
	Neurologia	12
	Pneumologia	12
	Propedêutica I e II	33
Unidades de P. S.	PS maca	36
	Retaguardas I, II e III	27
	* PS- UTI	9
Unidades Críticas	UTI Geral (6º andar)	16
	** UTI Clínica Médica	5
	** UTI pneumologia	6
	** UTI cardiologia	8
	** UTI neurologia	5
	** UTI nefrologia	4
	** UTI infectologia	4
	Transplantes (TMO e TOS)	27

Unidades Cirúrgicas	Cirurgia Plástica	21
	Gastrocirurgia	25
	Cardiocirurgia	18
	Ginecologia	22
	Neurocirurgia	18
	Urologia	15
	Ortopedia	26
	Centro Cirúrgico	-
Hospital São Paulo	Geral	792

* UTI-PS adaptada a partir de 2000; ** Criadas a partir de 2001; TMO: Transplante de Medula Óssea; TOS: Transplantes de Órgãos Sólidos; Retaguardas: unidades internação do PS; PS-maca: Observação do PS

4.4. ANTIMICROBIANOS ANALISADOS:

Foram selecionados 27 antimicrobianos que apresentassem elevado consumo e tivessem seus dados consistentes disponibilizados pelo banco de dados do HSP e os que eram objeto de controle do Serviço de Controle de Racionalização de Uso de Antimicrobianos. Foram consideradas as apresentações em forma de comprimidos e injetáveis dos mesmos, quando disponibilizadas no arsenal farmacêutico da instituição.

O consumo destes antimicrobianos foi analisado isoladamente e por agrupamentos: pela principal indicação clínica para infecções microbiologicamente identificadas e pela classe farmacológica dos mesmos.

Os quadros 2 e 3 demonstram os antimicrobianos avaliados e divisão feita para análise deste estudo.

Quadro II: Antimicrobianos analisados

ACICLOVIR	CEFALOTINA	CIPROFLOXACINO	METRONIDAZOL
AMICACINA	CEFAZOLINA	CLINDAMICINA	OXACILINA
AMOXICILINA	CEFUROXIMA	FLUCONAZOL	PIPERACILINA/ TAZOBACTAM
AMPICILINA	CEFOTAXIMA	GENTAMICINA	POLIMIXINAS
AMPICILINA/ SULBACTAM	CEFTAZIDIME	IMIPENEM/ CILASTATINA	SULFAMETOXAZOL/ TRIMETOPRIM
ANFOTERICINA B	CEFTRIAXONA	LINEZOLIDA	VANCOMICINA
AZITROMICINA	CEFEPIME	MEROPENEM	

Quadro III: Agrupamentos de antimicrobianos analisados

Tipo de Agrupamento considerado		Drogas Analisadas
Principal Indicação Clínica	Anti-estafilocócicas	Oxacilina, Vancomicina, Linezolida
	Anti-Gram negativos	Aminoglicosídeos (<i>amicacina, gentamicina</i>), Carbapenêmicos (<i>Imipenem/Cilastatina, Meropenem</i>), Polimixinas (<i>B e Colistina</i>), Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, Penicilinas com inibidor de β -Lactamases (<i>Ampicilina/Sulbactam, Piperacilina/Tazobactam</i>)
	Antifúngicos	Fluconazol e Anfotericina B
	Outros antibióticos	Azitromicina, Ciprofloxacina, Clindamicina, Metronidazol e Sulfametoxazol/Trimetoprim
Classe Farmacológica	Cefalosporinas	1ª geração (<i>Cefalotina, Cefazolina</i>) 2ª geração (<i>Cefuroxima</i>) 3ª geração (<i>Cefotaxima, Ceftriaxona</i>) 4ª geração (<i>Cefepime</i>)
	Glicopeptídeos	vancomicina
	Carbapenêmicos	Imipenem/cilastatina e Meropenem
	Penicilinas c/ inibidor de beta-lactamases	Ampicilina/Sulbactam e Piperacilina/Tazobactam
	Quinolonas	Ciprofloxacina

4.5. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS – DOSE DIÁRIA DEFINIDA (DDD):

A análise do consumo de antibióticos foi realizada utilizando-se o conceito de Dose Diária Definida (DDD). A DDD é a dose diária média estimada de manutenção para a principal indicação de um fármaco em adultos em 24 horas. Não significa necessariamente a dosagem recomendada na instituição analisada. É uma unidade de referência normalizada pela Organização Mundial da Saúde, que permite

comparações adequadas entre drogas em diversas unidades de atendimento e instituições (WHO, 1993; WHO, 2004).

Os valores de DDD para cada antimicrobiano foram obtidos da tabela utilizada por MONNET et al (1999), adaptada para Hospital São Paulo, conforme quadro abaixo.

Quadro IV: DOSE DIÁRIA DEFINIDA em gramas para cada antimicrobiano

ANTIMICROBIANOS	DDD	ANTIMICROBIANOS	DDD
ACICLOVIR	1,0 gr	CIPROFLOXACINO	1,0 gr
AMICACINA	1,0 gr	CLINDAMICINA	1,8 gr
AMOXICILINA	1,5 gr	FLUCONAZOL	0,2 gr
AMPICILINA	2,0 gr	GENTAMICINA	0,24 gr
AMPICILINA/SULBACTAM*	2,0 gr	IMIPENEM/CILASTATINA	2,0 gr
ANFOTERICINA B	0,035 gr	LINEZOLIDA*	0,6 gr
AZITROMICINA	4,0 gr	MEROPENEM *	3,0 gr
CEFALOTINA	4,0 gr	METRONIDAZOL	1,5 gr
CEFAZOLINA	3,0 gr	OXACILINA	2,0 gr
CEFOTAXIMA	2,0 gr	PIPERACILINA/TAZOBACTAM*	13,5 gr
CEFEPIME *	4,0 gr	POLIMIXINAS *	0,15 gr
CEFTAZIDIME	4,0 gr	SULFAMETOXAZOL./TRIMETROPIM	0,32 gr
CEFTRIAXONA	2,0 gr	VANCOMICINA	2,0 gr
CEFUROXIMA	4,0 gr		

*Definição arbitrária local

Os antibióticos cefepime e meropenem, linezolda, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, polimixinas, não possuem DDD padronizadas pela WHO, dessa forma, empregamos os valores médios utilizados na prática clínica da instituição.

Para o cálculo da Dose Diária Definida utilizamos o método de Lawton e colaboradores (2000), conforme descrito a seguir.

O número de unidades de apresentação comercial consumido por mês pelos pacientes de cada unidade de internação e de todo o hospital, foram obtidos da Central de Processamentos de Dados em planilha Access[®]. O consumo mensal em

gramas de cada antimicrobiano foi calculado pelo produto do número de unidades de cada apresentação comercial consumida pela concentração da droga nela presente.

A seguir, convertemos a quantidade consumida em gramas para número de doses diárias definidas (*NDDD*) de cada antimicrobiano analisado, de acordo com a fórmula abaixo:

$$NDDD = \frac{\text{CONSUMO MENSAL EM GRAMAS}}{\text{"DOSE DIARIA DEFINIDA"}}$$

Normalizamos o consumo mensal obtido (*NDDD*) para cada droga em número de doses diárias definidas por 100 pacientes-dia (*DDDm*), conforme:

$$DDDm = \frac{NDDD}{N^{\circ} \text{ Pacientes-dia}} \times 100$$

Onde:

$$N^{\circ} \text{ Pacientes-dia} = O \times N \times T$$

Sendo: O = índice de ocupação de leitos (leitos ocupados/total de leitos)

N = número de leitos disponíveis

T = 30 dias

A taxa de ocupação, bem como o número de leitos ativos por mês em cada unidade de internação da instituição foi obtida através do SAME para todo o período de estudo.

4.6. ANÁLISE DAS HEMOCULTURAS E A PROPORÇÃO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

O Laboratório Central do HSP recebe todas as hemoculturas coletadas nas diversas enfermarias e UTIs para processamento pelo sistema BACTEC® 9240 (Becton Dickinson, Maryland, EUA). Após a verificação do crescimento da cultura e identificação, a cepa é submetida a testes de sensibilidade aos antimicrobianos pelo método de difusão em disco, utilizando os procedimentos padronizados pelo “National Committee for Clinical Laboratory Standards” (NCCLS), para o ano correspondente à realização da hemocultura.

Os resultados das hemoculturas são liberados diariamente para conhecimento dos médicos responsáveis pela sua solicitação e para a Comissão de Epidemiologia Hospitalar, que atua através do Grupo de Controle de Utilização de Antimicrobianos e para a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Os dados das hemoculturas do período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006 foram obtidos da Central de Processamentos de Dados em arquivo Access®.

Apenas alguns microorganismos foram selecionados para análise da proporção de resistência e de sua eventual associação com o consumo de antimicrobianos. Não foram considerados os resultados duplicados de cada paciente. Não foi possível coletar os dados do crescimento de fungos para este estudo.

Os microorganismos selecionados para análise foram: **GRAM-POSITIVOS:** *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativo* (*S.epidermidis*), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp; **GRAM-NEGATIVOS:** *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp e Cepas produtoras de *ESBL*.

4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.

Os dados foram convertidos para uma planilha em Excel 5.0[®], armazenados para análise posterior.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Software Stastica[®] versão 4,5, para Windows[®].

A variação na média mensal do número de pacientes-dia atendidos no HSP e do consumo de antimicrobianos expresso em DDDm/100 pacientes-dia para cada ano do estudo, foi avaliada por análise de variância (ANOVA) e regressão linear simples.

A comparação de consumo entre diferentes drogas e/ou diferentes unidades de internação ao longo do tempo do estudo, foi efetivada por análise de variância para múltiplos fatores (MANOVA).

Os dados estão apresentados na forma de tabelas, gráficos e diagramas de dispersão com a tendência linear e o intervalo de confiança de 95% assinalados. Adotamos 5% como limiar de significância.

5. RESULTADOS

5.1 Análises dos números de Leitos e Pacientes-dia do Hospital São Paulo e Unidades de Internação agrupadas

A Tabela 1 demonstra a média anual do número de leitos e o atendimento através da média mensal do número de pacientes-dia do Hospital São Paulo, e das diversas enfermarias, agrupadas, durante os anos de 1995 a 2006.

Tabela 1: Evolução do número de Leitos e de Pacientes-dia atendidos no HSP e por Tipo de Unidades de Internação

anos	NºLeitos		Média mensal pacientes-dia			
	HSP	HSP	Clínicas	PS	UTIs	Cirúrgicas
1995	624	14.034	4.342	1.480	400	4.370
1996	644	13.902	3.850	1.533	429	4.167
1997	644	14.267	3.725	1.752	411	4.230
1998	644	14.834	3.481	2.235	384	3.846
1999	671	16.130	3.509	2.047	372	3.556
2000	703	16.709	3.618	2.200	489	3.723
2001	680	15.849	3.574	2.309	475	3.896
2002	663	14.917	2.860	1.712	1.097	3.928
2003	723	14.563	2.812	1.530	1.186	3.860
2004	792	14.887	2.706	1.499	1.343	3.787
2005	792	14.772	2.420	1.486	1.415	3.895
2006	768	15.199	2.811	1.700	1.409	3.710

Dados obtidos pelo SAME do HSP

Gráfico A: Variação da Média Mensal de Pacientes-dia do HSP e Unidades de Internação Agrupadas no período de 1995 a 2006

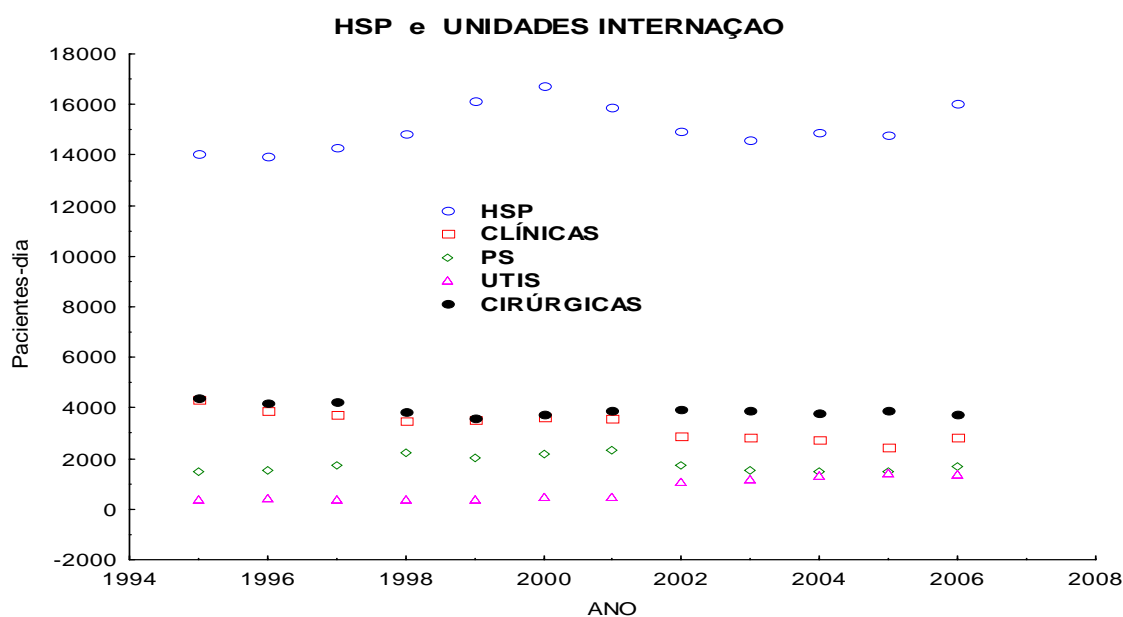
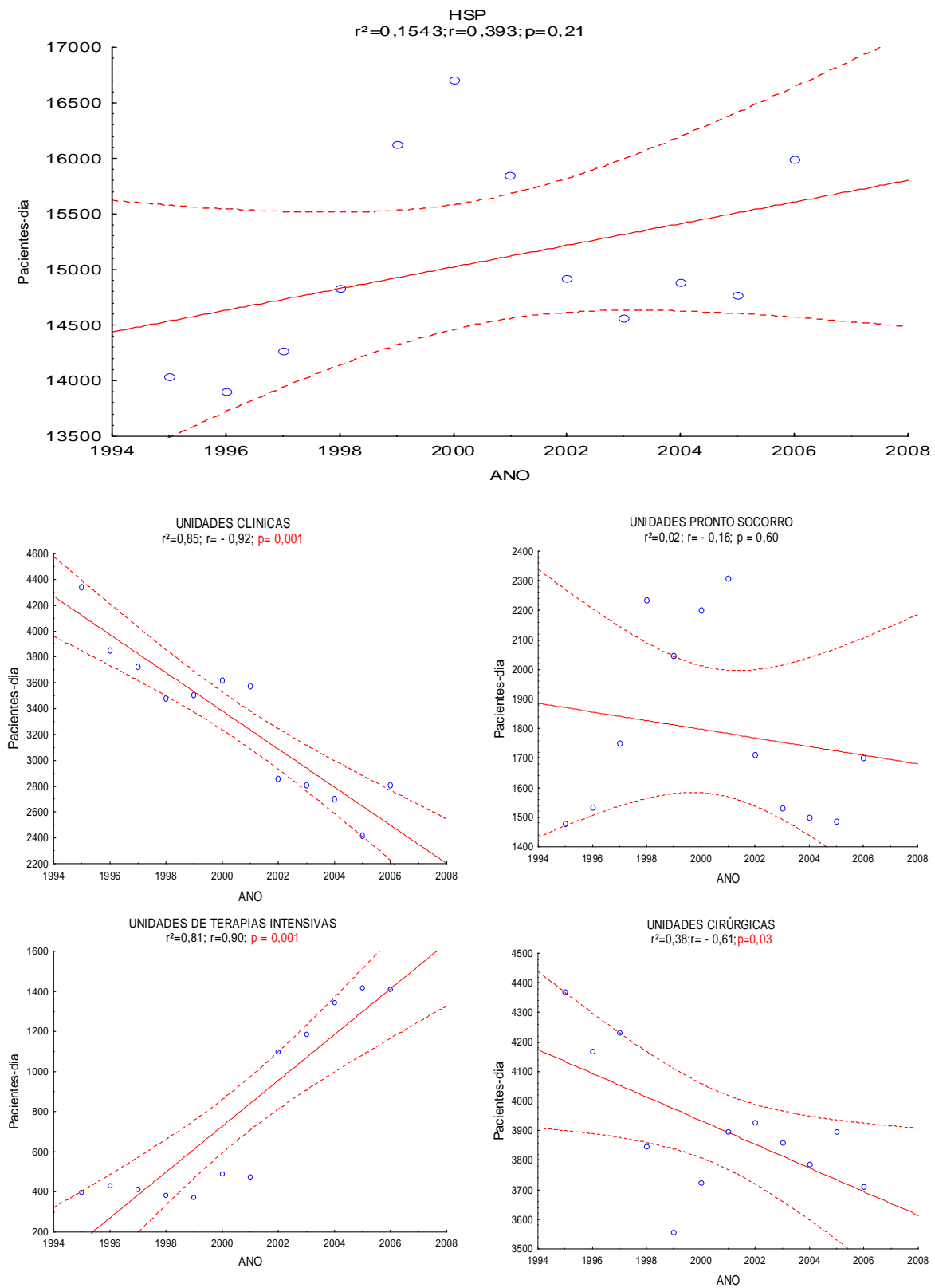


Figura I: Análise por Regressão Linear do número de Pacientes-dia no HSP e nos Tipos de Unidades de Internação no período de 1995 a 2006



○ média mensal do nº pacientes-dia atendidos nas unidades; linha cheia: regressão linear; linha pontilhada: o intervalo de confiança de 95%.

Através da Figura I notamos que não houve uma variação estatisticamente significativa ao longo do período do estudo do número de pacientes-dia atendidos no HSP ($p=0,21$). Nos Tipos de Unidades de Internação do HSP, verificamos uma diminuição nas Unidades Clínicas e Cirúrgicas ($p=0,001$; $p=0,03$), e um aumento significativo no número de atendimentos nas Unidades de Terapia Intensiva ($p= 0,001$).

5.2 Consumo dos Antimicrobianos expresso em DDDm/ 100 pacientes-dia

A Tabela 2 demonstra a variação no consumo dos antimicrobianos selecionados para o estudo, durante os anos de 1995 a 2006.

Foram analisados 27 antimicrobianos, sendo 24 antibacterianos, 2 antifúngicos e 1 antiviral (aciclovir).

Destacamos em vermelho os antibióticos com aumento estatisticamente significativo de consumo ($p\leq 0,05$), e em verde aqueles com diminuição significativa, durante o período do estudo.

Os sete antimicrobianos que apresentaram maior consumo no período foram: Ceftriaxona, Cefalotina, Clindamicina, Vancomicina, Amicacina, Metronidazol e Ciprofloxacina. Destes apenas a Ceftriaxona apresentou aumento estatisticamente significativo no consumo durante os anos analisados. A Amicacina, Metronidazol, Cefalotina e a Cefazolina apresentaram redução estatisticamente significativa na utilização no Hospital São Paulo, durante o estudo.

Tabela 2: Variação anual do consumo médio mensal, expresso em DDDm por 100 pacientes-dia, dos antimicrobianos estudados no HSP entre 1995 e 2006

Antibióticos	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	p
Amicacina	13,1	8,9	9,8	9,9	7,9	4,6	4,8	3,4	2,5	2,4	1,5	1,2	0,001
Amoxicilina	2,7	2,5	3,1	3,2	2,2	0,9	2,2	3,5	2,2	1,9	1,1	1,1	0,05
Ampicilina	3,6	2,7	1,3	2,6	2,8	2,3	3,4	5,3	3,7	3,9	3,5	5,0	0,03
Anfotericina	3,2	2,7	2,7	2,4	1,9	1,1	2,3	3,0	2,2	1,9	1,3	2,2	0,10
Cefalotina	13,8	10,5	13,3	10,6	9,6	8,1	10,4	9,2	7,3	7,1	6,2	6,8	0,001
Cefazolina	1,1	0,8	1,1	0,9	0,3	0,1	0,3	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,001
Cefepime	0,0	0,0	0,0	0,1	0,9	1,2	4,2	6,5	6,0	5,1	6,5	7,4	0,001
Cefotaxima	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,1	0,1	0,02
Ceftazidima	3,9	2,9	3,0	3,2	2,6	1,5	2,1	1,3	0,9	1,6	0,5	0,2	0,001
Ceftriaxona	11,6	11,0	14,2	14,5	10,4	6,9	12,3	14,8	12,0	13,5	14,9	14,6	0,024
Cefuroxima	0,4	0,4	0,9	1,3	1,0	0,5	0,9	1,3	2,2	1,9	1,6	2,0	0,001
Ciprofloxacina	5,1	4,1	5,1	5,9	5,8	3,9	6,8	7,9	6,0	4,5	4,0	3,9	0,78
Clindamicina	6,8	6,0	7,2	9,3	6,3	4,3	7,3	7,2	4,3	5,1	5,9	6,5	0,27
Gentamicina	3,5	3,5	2,5	2,4	2,9	1,8	3,0	3,0	2,2	2,2	1,3	2,7	0,06
Imipenem	2,3	0,9	0,2	1,9	1,5	1,0	3,1	4,2	4,3	4,6	5,1	5,7	0,001
Meropenem	0,0	0,4	2,3	1,0	0,5	0,3	0,6	0,8	0,5	0,6	0,7	0,8	0,93
Metronidazol	8,8	6,7	6,5	6,5	6,4	3,6	6,5	6,3	4,9	4,9	3,7	4,6	0,004
Oxacilina	2,3	3,5	2,5	1,9	3,0	3,1	4,0	6,3	4,1	4,0	2,8	3,7	0,14
Vancomicina	6,6	5,0	6,1	6,5	4,9	3,8	7,3	8,4	6,8	6,8	6,3	7,4	0,18
Polimixinas	0,0	0,0	0,2	0,2	0,1	0,2	0,7	1,3	0,7	0,6	0,9	1,3	0,001
Aciclovir	1,4	1,2	1,4	1,5	1,0	0,6	1,3	1,9	1,5	2,4	2,1	2,7	0,01
Azitromicina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,8	1,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,11
Ampi./sulb	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,5	0,3	0,9	0,9	1,1	1,5	3,1	0,001
Pipe./tazo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,3	0,6	0,001
Fluconazol	0,0	0,2	0,6	1,5	1,3	1,2	2,8	4,4	3,1	4,6	4,3	6,4	0,001
SMT-TMP	7,3	6,6	5,3	5,5	4,1	2,3	3,6	2,3	2,4	3,0	2,7	3,7	0,001
Linezolida	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,2	0,3	0,7	0,004

Legenda::ampi/sulb (Ampicilina/Sulbactam); pipe/tazo(Piperacilina/Tazobactam); SMT-TMP (Sulfametoxazol/Trimetoprim).

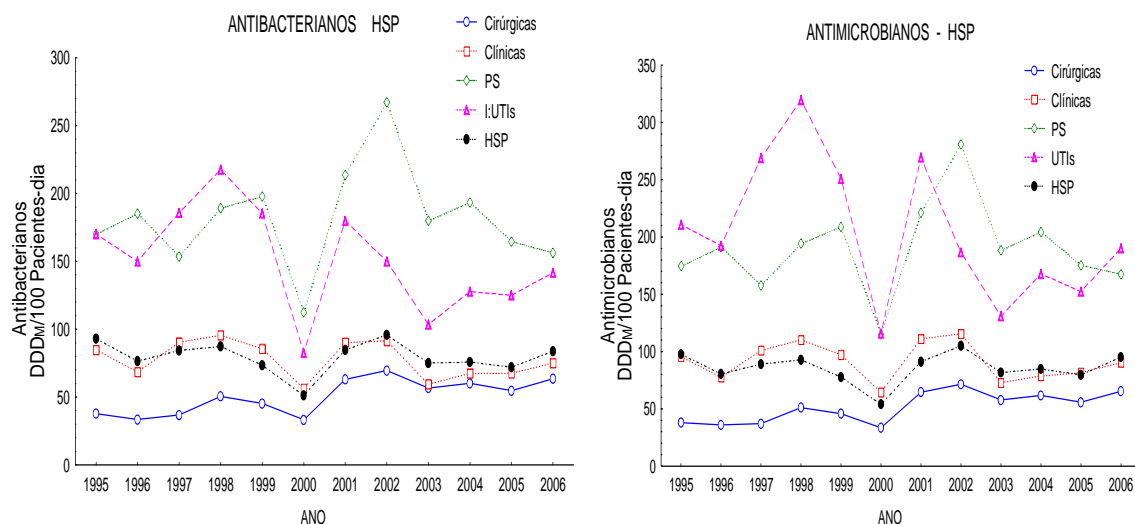
A tabela 3 apresenta a média da soma do consumo de todos antibacterianos e dos antimicrobianos (antibacterianos + antifúngicos + aciclovir) em DDDm/100 Pacientes-dia no HSP e por tipo de Unidades de Internação no período estudado. Verificamos um maior consumo dos antimicrobianos selecionados respectivamente nas Unidades de Terapia Intensiva, Pronto Socorro, Unidades Clínicas e Unidades Cirúrgicas

(ANOVA, $p < 0,0001$), durante o período analisado. Se considerarmos apenas drogas antibacterianas o consumo maior está nas unidades de pronto socorro (ANOVA, $p < 0,0001$). Quando analisamos a variação temporal no consumo de antibacterianos (ou antimicrobianos) por tipo de unidade de internação ao longo do período estudado, verificamos diferença estatisticamente significativa apenas nas unidades cirúrgicas

Tabela 3: Variação anual do consumo médio total (soma de todos antimicrobianos analisados), em DDDm/100 Pacientes-dia no HSP e por tipo de Unidade de Internação, entre 1995 a 2006

ANO	Tipos de Unidades de Internação									
	Cirúrgicas		Clínica		PS		UTIs		HSP	
	ATB	ATM	ATB	ATM	ATB	ATM	ATB	ATM	ATB	ATM
1995	37,9	38,0	84,8	95,5	170,1	174,6	170,0	210,7	93,1	97,6
1996	33,5	36,0	68,5	77,6	185,2	191,2	150,0	192,5	76,5	80,5
1997	36,8	37,0	90,3	101,0	153,5	157,7	185,8	268,9	84,4	89,1
1998	50,5	51,1	95,6	110,2	189,2	194,2	217,6	319,6	87,3	92,8
1999	45,3	45,9	85,6	97,2	197,8	208,8	185,3	250,9	73,6	77,7
2000	33,2	33,6	56,3	64,4	112,3	114,9	82,7	115,8	51,2	54,1
2001	63,0	64,6	90,2	111,0	213,6	221,2	179,9	269,5	84,8	91,1
2002	69,5	71,4	91,4	115,6	267,2	280,9	149,9	186,6	95,8	105,0
2003	56,6	57,7	59,5	72,8	179,9	188,3	103,5	130,7	75,0	81,8
2004	60,1	61,6	67,4	78,7	193,4	204,3	127,8	167,8	75,9	84,8
2005	54,7	55,7	67,5	81,5	164,5	175,3	125,0	152,4	72,0	79,7
2006	63,6	65,4	75,0	90,3	156,2	167,5	141,6	190,2	83,8	95,1
MÉDIA TOTAL	50,4	51,5	77,7	91,3	181,9	189,9	151,6	204,6	79,4	85,8
p	0,004	0,004	0,22	0,53	0,83	0,69	0,09	0,12	0,58	0,99

OBS: ATB= total de antibacterianos; ATM = total de antimicrobianos



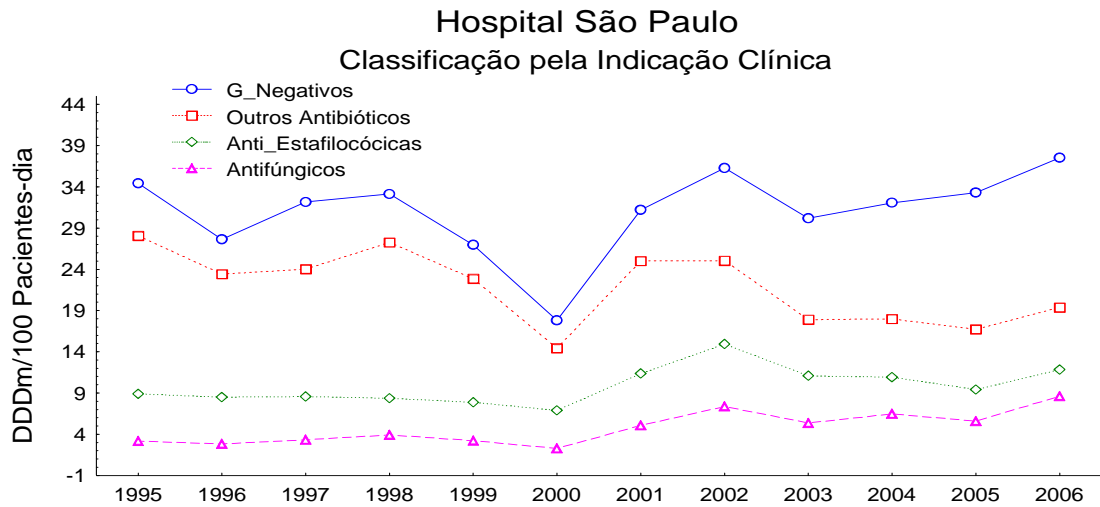
5.3 Análise do consumo dos antimicrobianos agrupados pela Indicação Clínica

Alguns antibióticos foram agrupados levando em consideração sua principal Indicação Clínica, segundo o tipo de infecção identificada microbiologicamente. A tabela 4 apresenta a média consumida em DDDm, de cada ano estudado, na classificação adotada. O gráfico B demonstra a variação do consumo dos antimicrobianos nesta classificação adotada no HSP durante anos de 1995 a 2006.

Tabela 4: Variação da média anual Consumo em DDDm por 100 pacientes-dia na Classificação das Drogas por Indicação Clínica no HSP

Ano	Anti-Estáfilocócica	Anti-Gram-negativo	Antifúngico	Outros Antibióticos
1995	8.9	34.4	3.2	28.1
1996	8.5	27.6	2.8	23.4
1997	8.6	32.2	3.3	24.0
1998	8.4	33.1	3.9	27.3
1999	7.9	26.9	3.2	22.8
2000	6.9	17.8	2.3	14.4
2001	11.4	31.2	5.1	25.0
2002	14.9	36.3	7.4	25.0
2003	11.1	30.2	5.4	17.9
2004	10.9	32.1	6.5	18.0
2005	9.4	33.3	5.6	16.7
2006	11.8	37.5	8.6	19.4
TOTAL	118.7	372.6	57.3	262.0

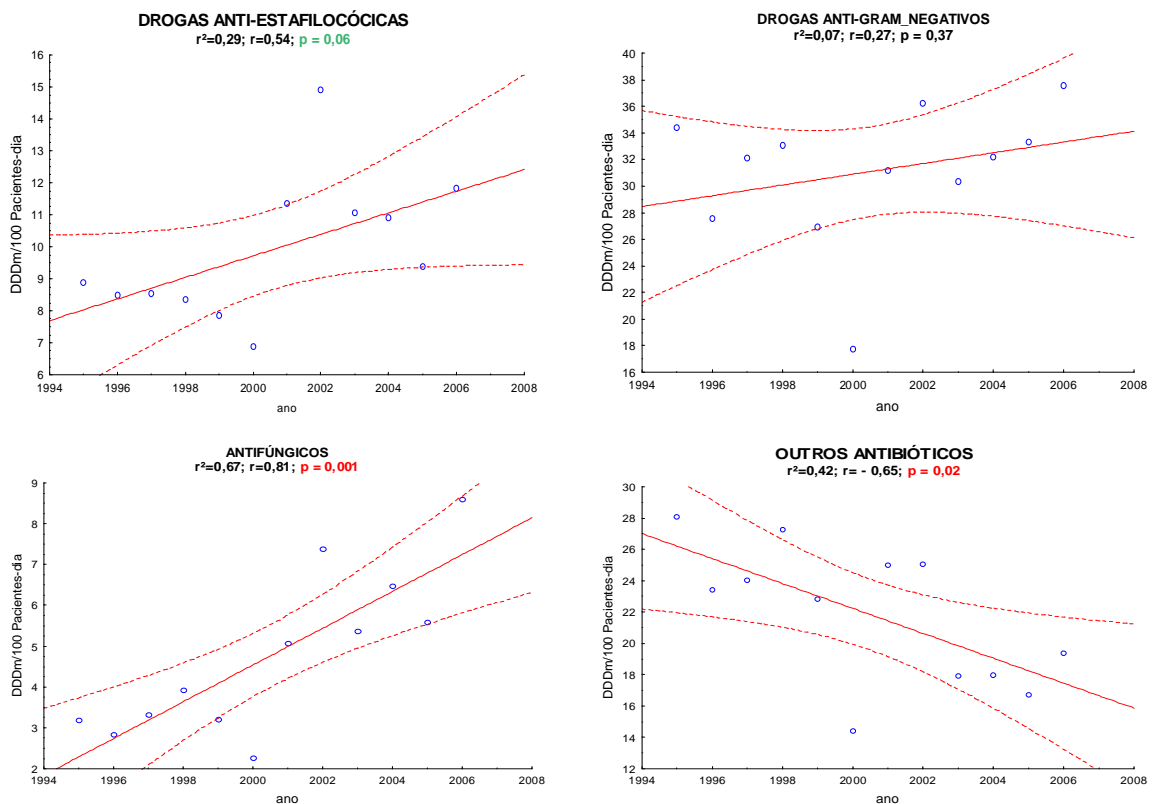
Gráfico B : Consumo Anual dos antimicrobianos pela Indicação Clínica



Na classificação adotada pela principal indicação clínica para infecções microbiologicamente identificadas, notamos que houve um maior consumo das drogas destinadas a microorganismo Gram-negativos, Outros antibióticos, drogas Anti-Estafilocólicas e Antifúngicos.

A Figura II demonstra a análise por regressão linear simples do consumo dos antimicrobianos agrupados pela indicação clínica no HSP.

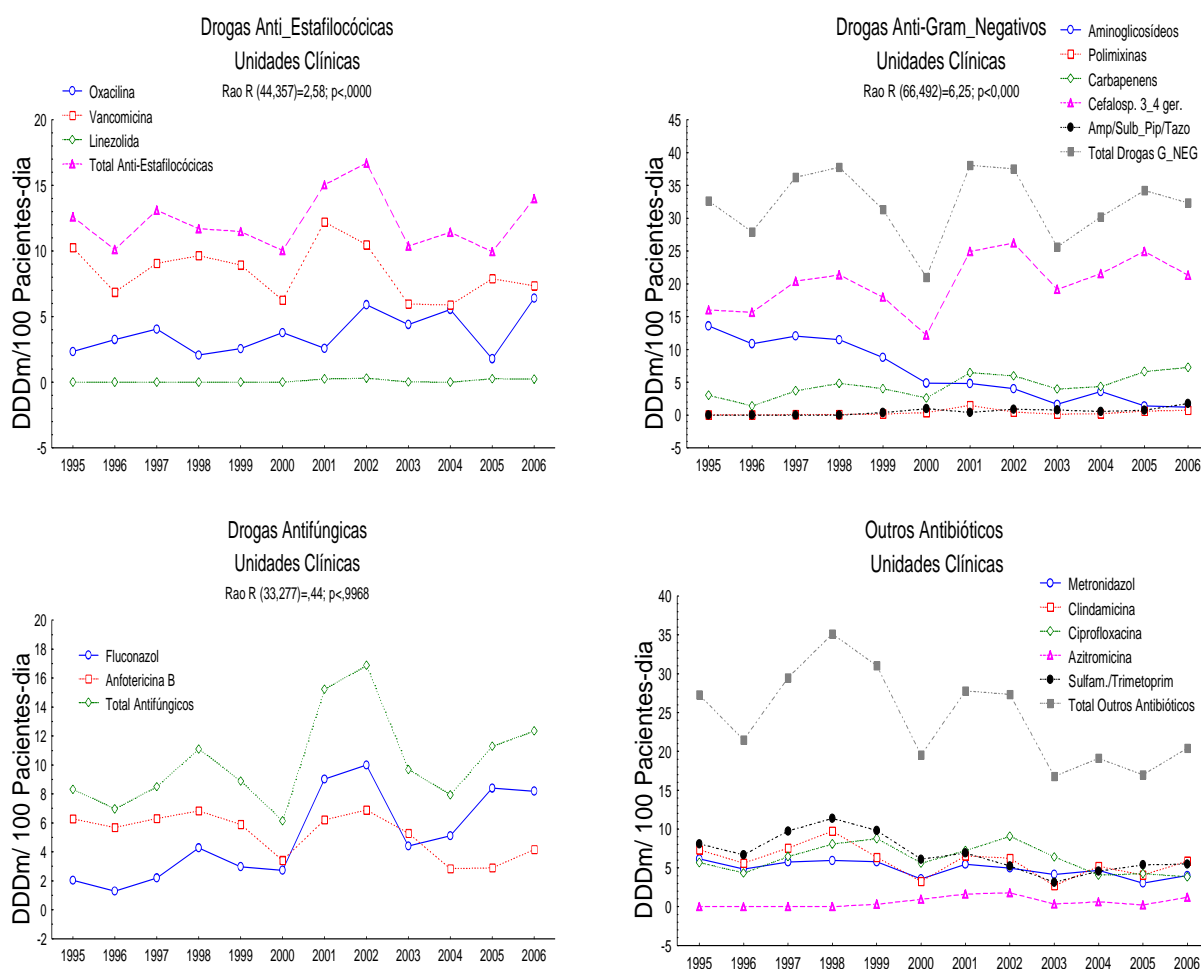
Figura II: Análise por Regressão Linear do Consumo médio anual dos Agrupamentos das Drogas pela Indicação Clínica



Através dos gráficos de regressão linear nota-se um aumento estatisticamente significativa no consumo das Drogas Antifúngicas ($p=0,001$) e diminuição significativa dos Outros Antibióticos ($p=0,02$).

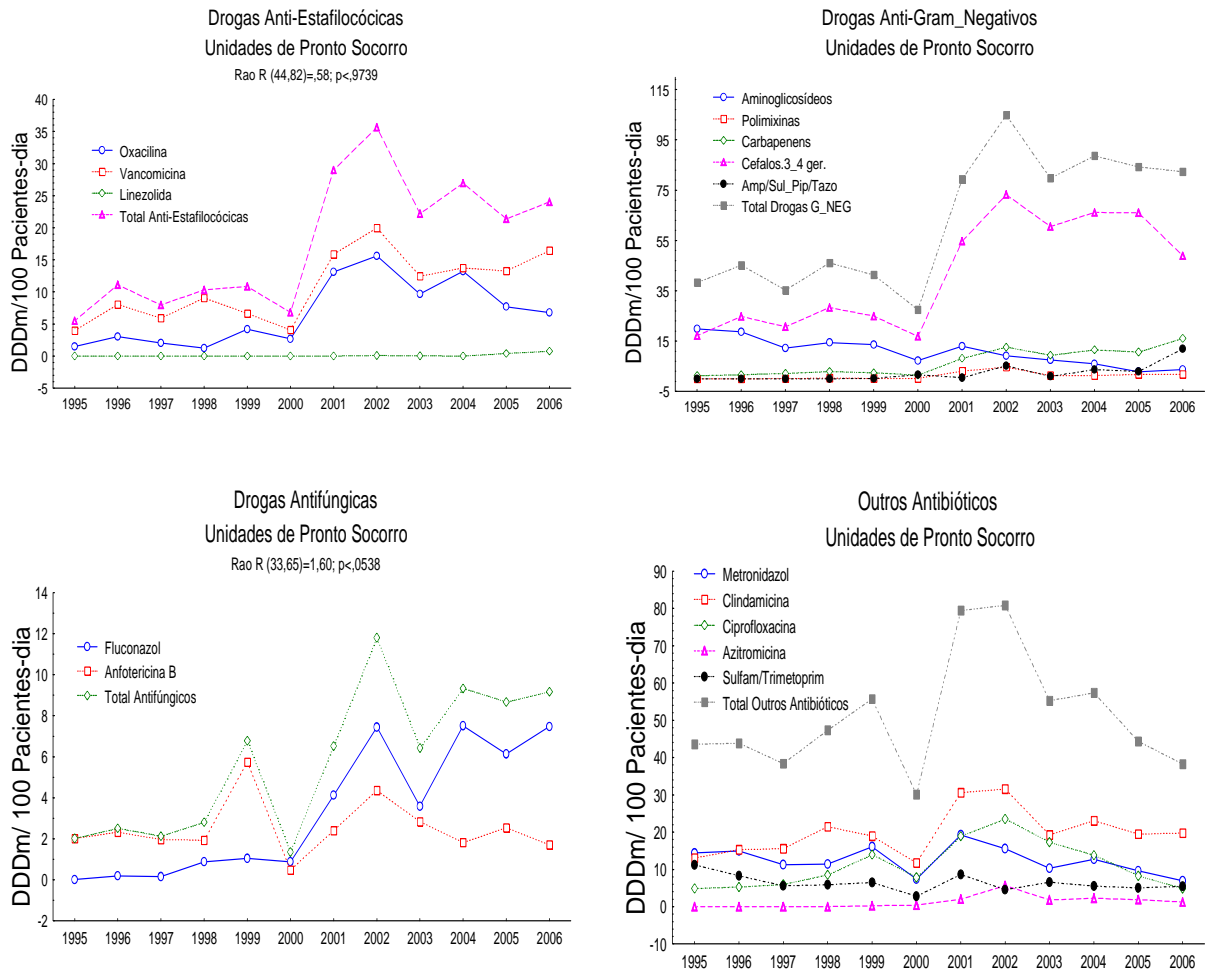
Nas Figuras III a VI observa-se a variação no consumo da classificação pela indicação clínica nas enfermarias: Clínicas, de Pronto Socorro, de Unidades de Terapia Intensiva e de Unidades Cirúrgicas.

Figura III: Análise do consumo nas Unidades Clínicas



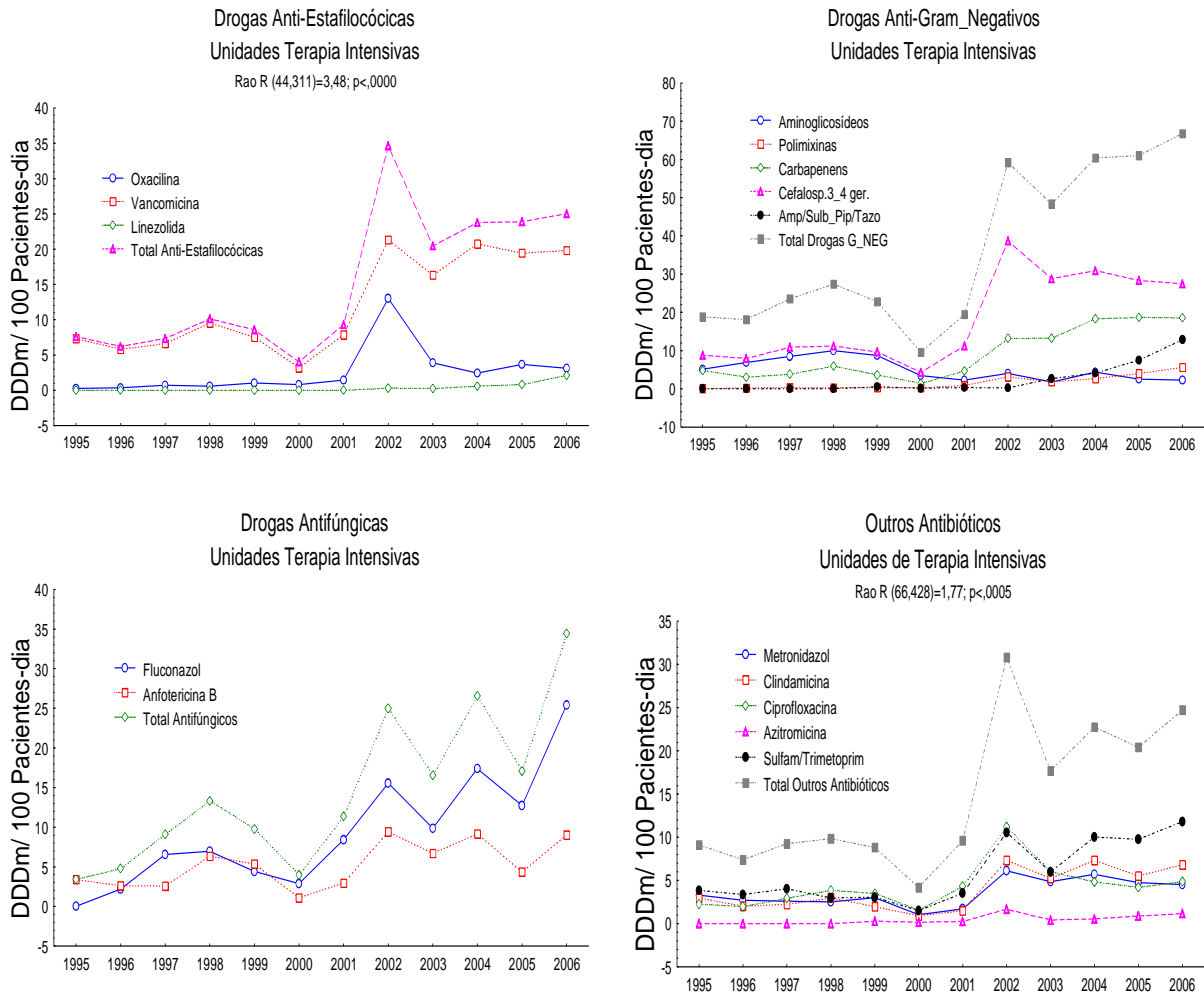
A vancomicina foi o antibiótico mais consumido entre drogas Anti-Estafilocócicas nas enfermarias clínicas. As cefalosporinas de 3ª e 4ª geração foram as mais prescritas, seguido pelos aminoglicosídeos até meados de 2000, sendo então ultrapassados pelos carbapenems. O mesmo ocorreu com as Drogas Antifúngicas, com a anfotericina B sendo superado pelo fluconazol, também no mesmo ano. Não houve uma droga que se evidenciasse no consumo entre os Outros Antibióticos nesta Unidade.

Figura IV: Análise do Consumo nas Unidades de Pronto Socorro



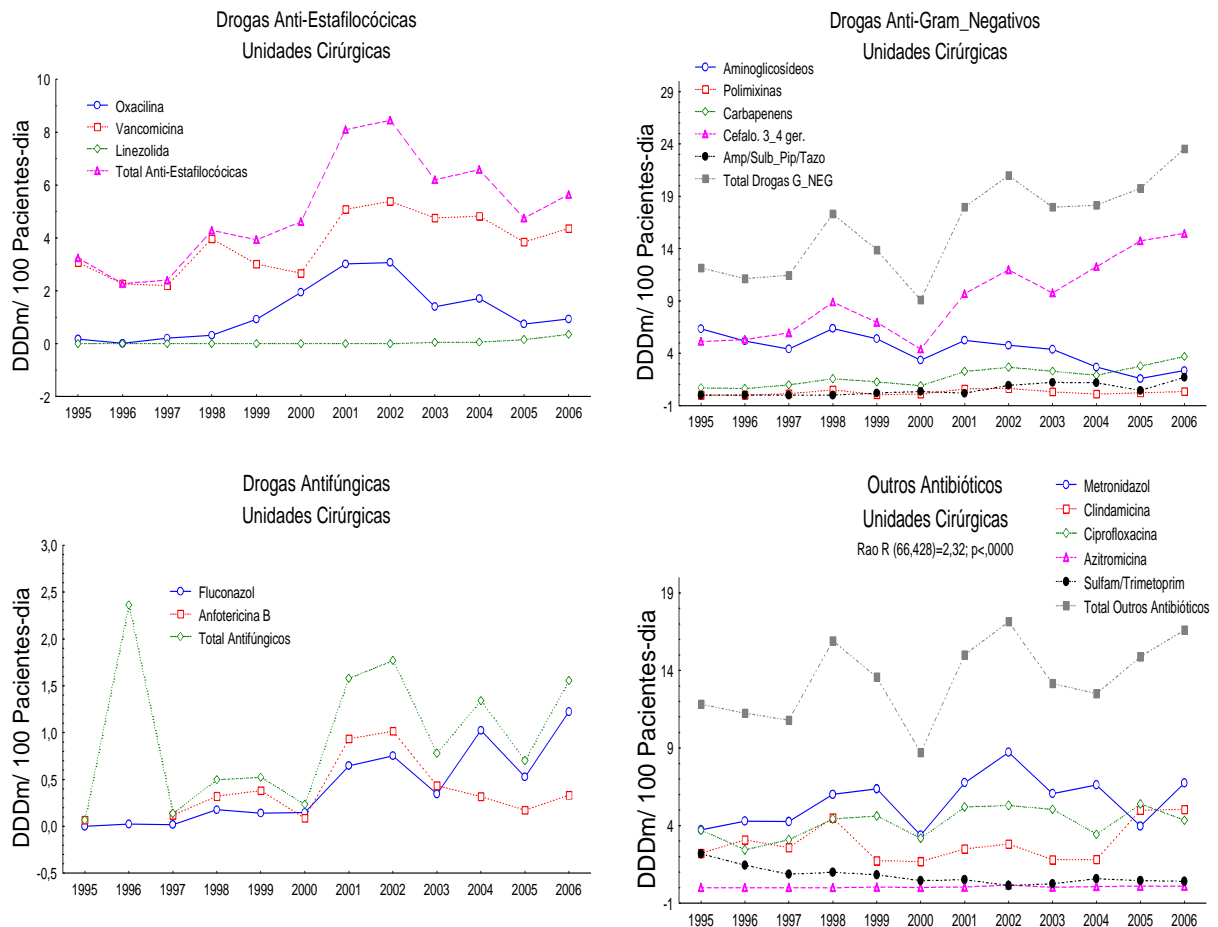
A vancomicina e a oxacilina foram drogas mais prescritas nas unidades de pronto atendimento. Entre as drogas para Gram-negativos predominaram a utilização das cefalosporinas selecionadas. A anfotericina B foi o antifúngico mais prescrito até ano de 2000 sendo então substituída pelo fluconazol. Entre Outros Antibióticos predominou o uso da clindamicina, metronidazol e ciprofloxacina nestas unidades.

Figura V: Análise do Consumo nas Unidades de Terapia Intensiva



A vancomicina e o fluconazol foram as drogas predominantemente prescritas entre as Anti-Estafilocócicas e antifúngicas respectivamente nas unidades de terapia intensiva. As cefalosporinas de 3ª e 4ª geração foram as drogas para Gram-negativos mais utilizadas nestas unidades, seguidas pelos aminoglicosídeos até ano de 2000, sendo então superado pelos carbapenens. Destaca-se também o crescente consumo das penicilinas com inibidores de beta-lactamases nestas unidades de internação. O sulfametoxazol/trimetoprim, a clindamicina e a ciprofloxacina foram entre os Outros antibióticos, os que apresentaram maior uso nestas enfermarias.

Figura VI: Análise do Consumo nas Unidades Cirúrgicas



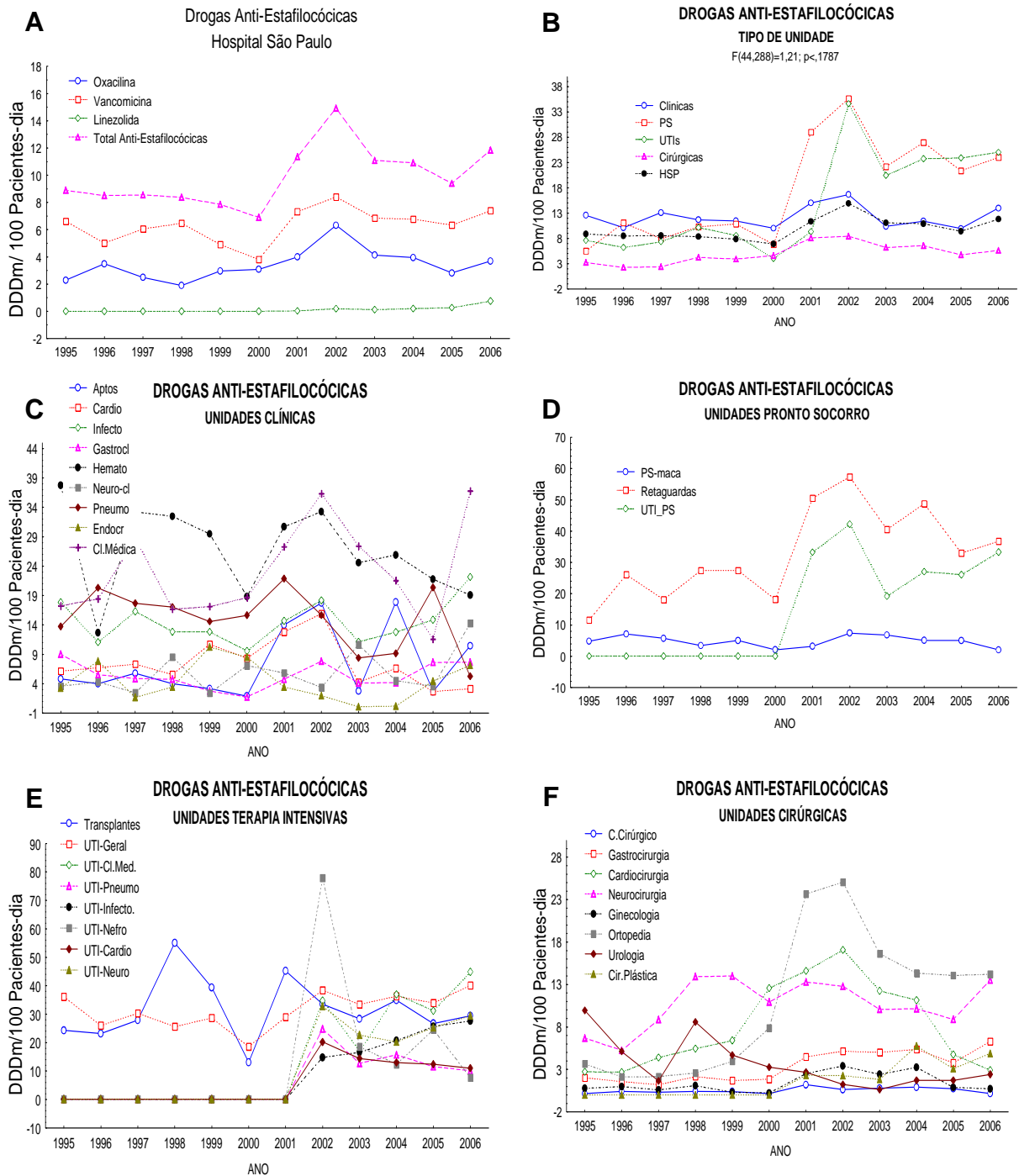
Estas unidades também apresentaram mesmo padrão de prevalência da vancomicina e cefalosporinas para Gram-negativos, entretanto os carbapenens ultrapassaram o consumo dos aminoglicosídeos nestas unidades, em meados de 2004. O fluconazol superou o uso da anfotericina B em 2003. O metronidazol, ciprofloxacina e a clindamicina sobressaíram-se no consumo nas unidades cirúrgicas.

As figuras a seguir mostram através de gráficos (A-F) as variações do consumo seguindo o seguinte critério de demonstração da análise realizada:

- A: Perfil de consumo no HSP das drogas que compõem a classificação.
- B: Análise de consumo do por Tipo de Unidade.
- C: Consumo nas Unidades Clínicas
- D: Consumo nas Unidades de Pronto Socorro
- E: Consumo nas Unidades de Terapia Intensiva.
- F: Consumo nas Unidades Cirúrgicas.

5.3.1 Consumo das Drogas Anti-Estafilocólicas no HSP e Unidades de Internação no período de 1995 a 2006

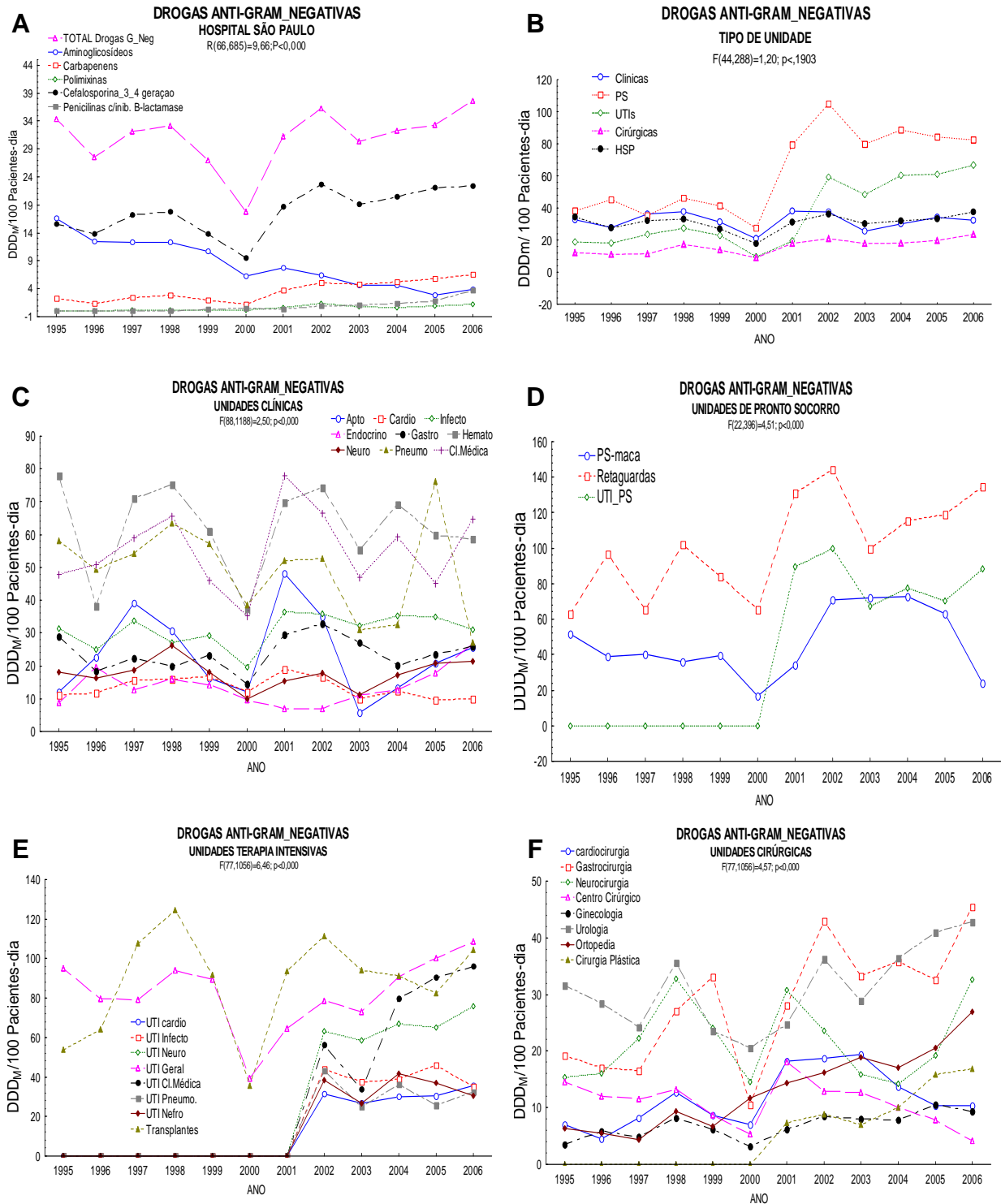
FIGURA VII: Consumo em DDDm/100 pacientes-dia de Drogas Anti-Estafilocólicas



Através da figura VII-B verificamos uma maior utilização das drogas Anti-Estafilocólicas nas unidades de PS a partir de 2000 e nas UTIs a partir de 2001.

5.3.2 Consumo das Drogas para agentes Gram-Negativos no HSP e Unidades de Internação no período de 1995 a 2006

FIGURA VIII: Consumo em DDDm/ 100 pacientes-dia de drogas para agentes Gram-Negativos



Dentre as drogas com atuação contra bactérias Gram-negativas observamos um predomínio do consumo de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, carbapenens a partir de 2003 que superou o uso dos aminoglicosídeos no HSP (Fig. VIII-A).

Houve uma maior utilização destas drogas nas Unidades de PS, seguida pelas Unidades Clínicas até meados de 2001 onde foi superada pelas Unidades de Terapia Intensiva (Fig. VIII-B).

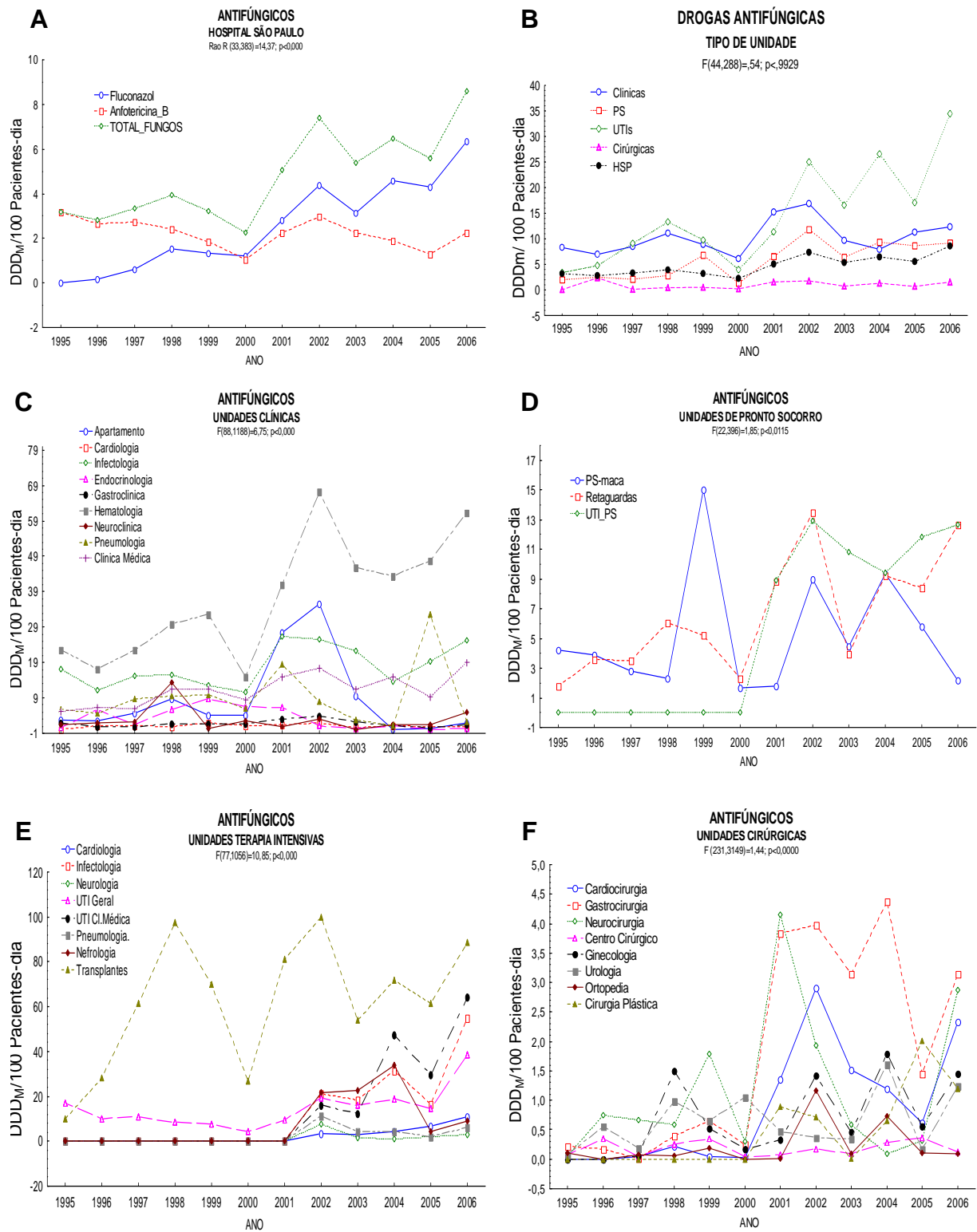
Dentre as Unidades Clínicas destacaram-se pelo consumo elevado destas drogas a Hematologia, Clínica Médica e Pneumologia (Fig. VIII-C). Nas unidades de terapia intensiva, apresentaram maior uso destes antibióticos as enfermarias de Transplantes, UTI Geral, UTI-Clínica Médica e UTI-Neurologia (Fig. VIII-E). A Gastrocirurgia, Urologia, Neurocirurgia e Ortopedia foram as enfermarias cirúrgicas com maior prescrição destes medicamentos (Fig. VIII-F).

5.3.3 Consumo das Drogas Antifúngicas no HSP e Unidades de Internação no período de 1995 a 2006

Através da Figura IX verificamos o consumo em DDDm por 100 pacientes-dia das drogas antifúngicas. As unidades de terapia intensiva prevaleceram na utilização desta classe de antimicrobianos, sendo a anfotericina B predominante até 2000, a partir deste ano superado pelo fluconazol.

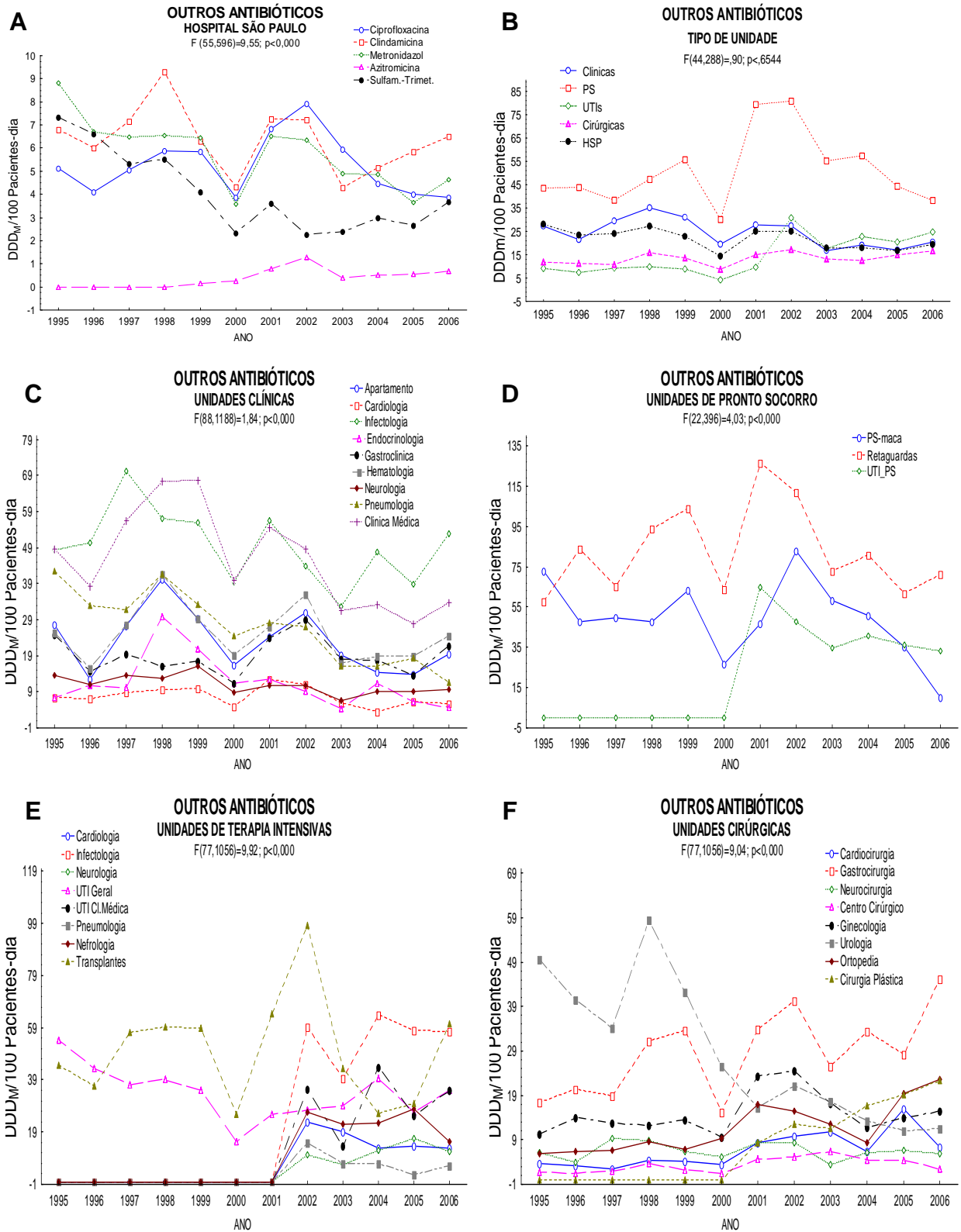
As unidades clínicas que se destacaram com maior uso destas drogas foram a Hematologia, Infectologia e as Propedêuticas (Figura IX-C). Dentre as unidades de terapia intensiva ocorreu maior consumo nas enfermarias de Transplantes, UTI-Clínica Médica e UTI-Infectologia superando a UTI-Geral (Figura IX-E). A Gastrocirurgia e Neurocirurgia foram as enfermarias cirúrgicas com maior prescrição de drogas antifúngicas (Figura IX-F)..

FIGURA IX: Consumo em DDDm por 100 pacientes-dia de Drogas Antifúngicas



5.3.4 Consumo de Outros Antibióticos no HSP e Unidades de Internação entre 1995 e 2006

FIGURA X: Consumo em DDDm por 100 pacientes-dia de Outros Antibióticos



Na classificação de Outros Antibióticos verificamos uma maior utilização Clindamicina, Metronidazol e Ciprofloxacina, predominantemente prescritos nas unidades de Pronto Socorro (Fig. X-A e Fig. X-B).

Dentre as unidades clínicas, as enfermarias que se destacaram com utilização destas drogas foram predominantemente a Infectologia e Clínica Médica. Nas unidades do pronto socorro houve maior uso as Retaguardas e PS-maca (observação), sendo que esta foi suplantada pela UTI-PS em 2005. As unidades críticas com maior consumo de Outros Antibióticos foram: Transplantes, UTI-Infectologia, UTI-Geral e UTI-Clinica Médica. A Gastrocirurgia, Urologia, Ortopedia e Cirurgia Plástica foram as enfermarias cirúrgicas com mais prescrições deste grupo (FIG. X-F).

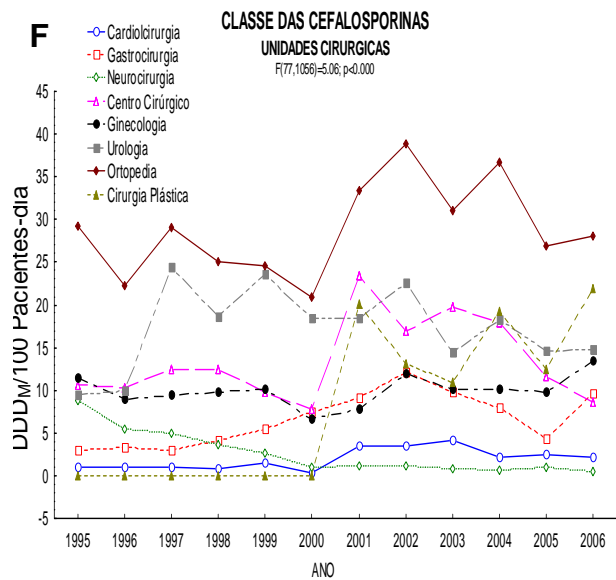
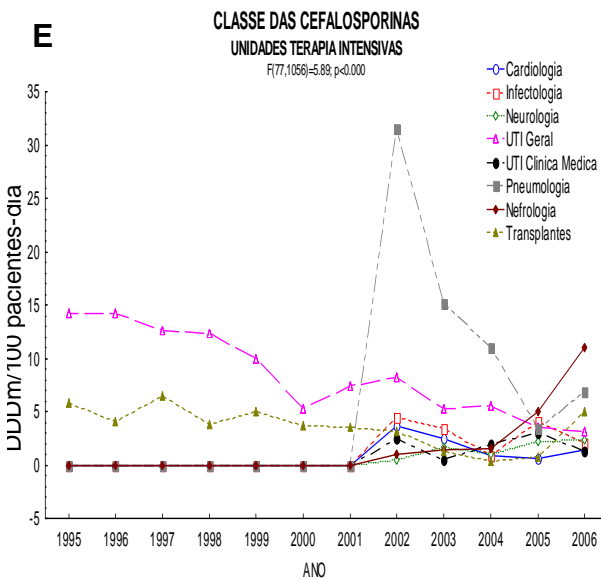
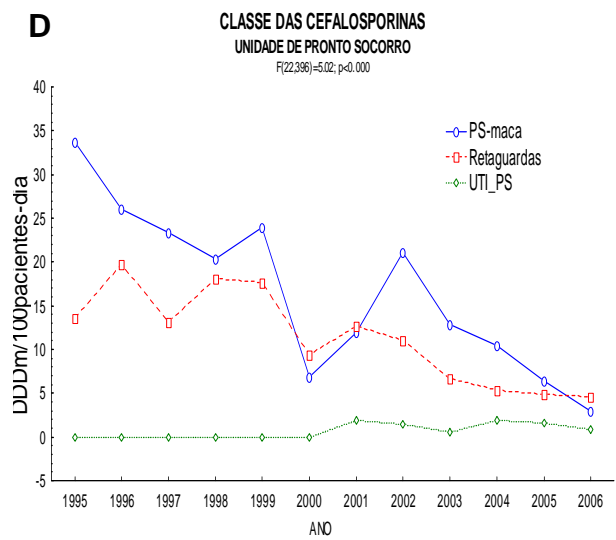
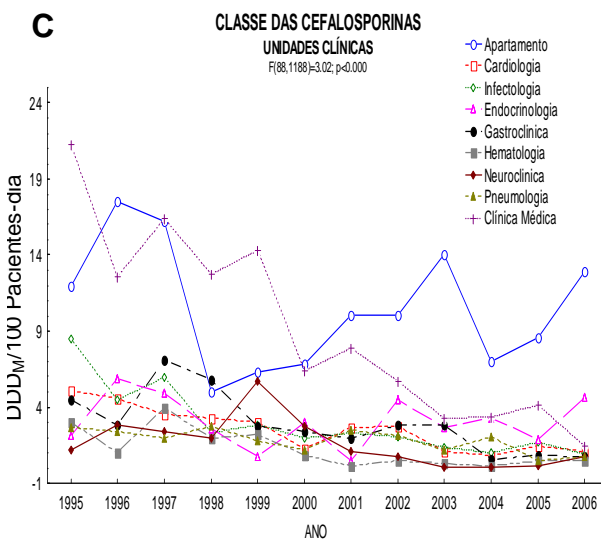
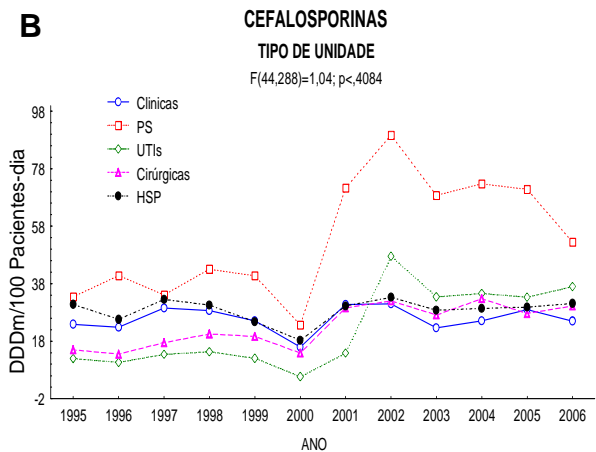
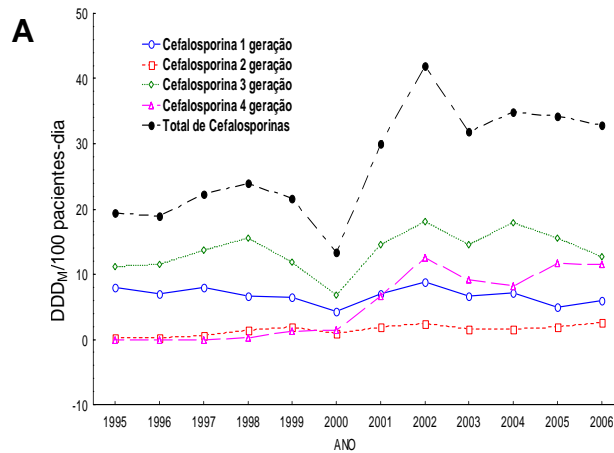
5.4 Análise do Consumo de antimicrobianos pela Classe Farmacológica

5.4.1 Consumo das Cefalosporinas em DDDm/100 pacientes-dia no HSP e Unidades de Internação entre 1995 e 2006

Podemos observar através da Figura XI um elevado consumo em DDDm/100 pacientes-dia das Cefalosporinas ao longo do período do estudo. Houve um predomínio de utilização das cefalosporinas de 3ª geração, seguida pela de 1ª geração até 2001 onde após este ano foi superada pela de 4ª geração (Fig. XI-A).

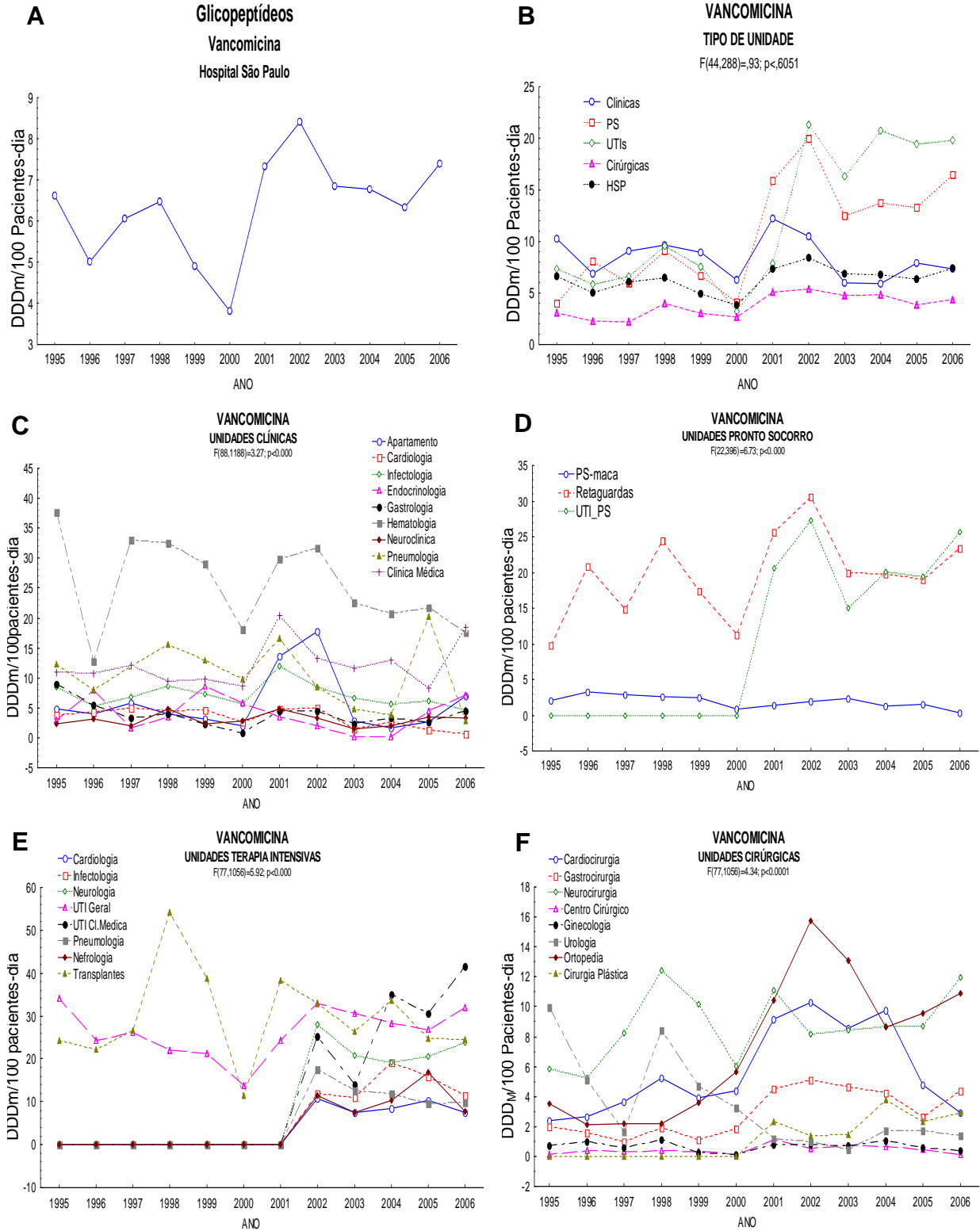
Verificamos uma maior prescrição desta classe de drogas nas unidades de pronto socorro. Nas unidades clínicas houve maior consumo nas enfermarias de Clínica Médica e Apartamentos. Nas unidades de terapia intensiva houve predomínio de uso das cefalosporinas na UTI-Geral e da UTI da pneumologia a partir da sua criação em 2001. Na ortopedia ocorreu um maior consumo destas drogas, durante todo estudo seguido pela urologia e centro cirúrgico, dentre as unidades cirúrgicas (Fig.XI-F).

FIGURA XI: Consumo da Classe das Cefalosporinas



5.4.2 Consumo dos Glicopeptídeos – Vancomicina em DDDm/100 Pacientes-dia no HSP e Unidades de Internação entre 1995 a 2006

FIGURA XII: Consumo da Classe dos Glicopeptídeos - Vancomicina



Nesta classe de drogas foi analisada apenas a vancomicina, já que a utilização da Teicoplanina na instituição é muito baixa por razões econômicas.

Até o ano de 2000, as unidades clínicas apresentavam maior consumo da vancomicina, sendo superadas a partir daquele ano, pelas Unidades de Terapia Intensiva e do Pronto Socorro (Figura XII-B).

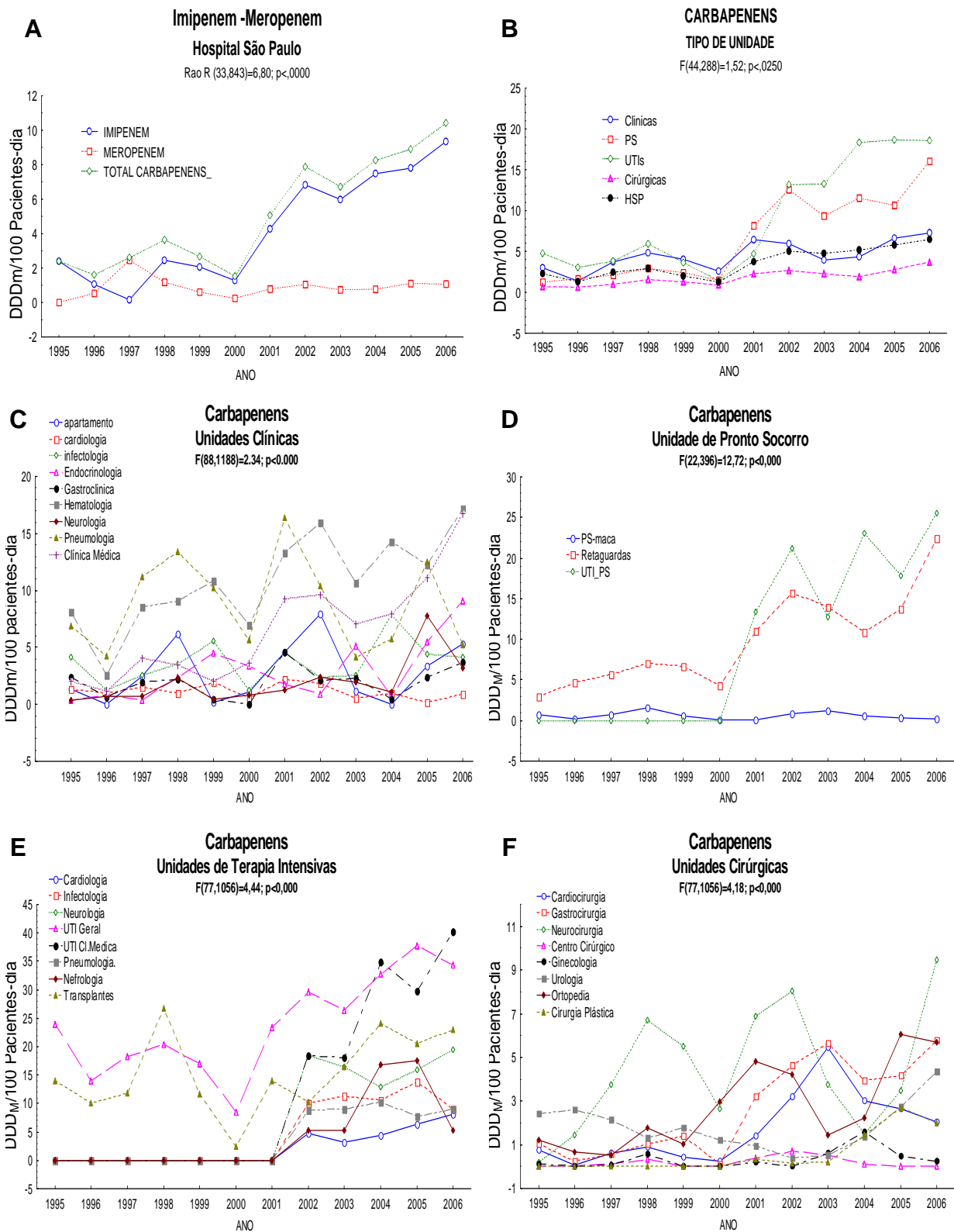
Dentre as Unidades Clínicas o predomínio na prescrição da vancomicina foi na Hematologia, Propedêutica e Pneumologia. As Retaguardas e a UTI-PS foram as enfermarias de pronto atendimento com maior utilização deste glicopeptídeo. Nas Unidades de Terapia Intensivas as que apresentaram maior consumo foram: UTI-Geral, UTI, Unidades de Transplantes e UTI da Clínica Médica, a partir da sua criação (2001). A Ortopedia, Neurocirurgia e a Cardiocirurgia foram as que apresentaram maior uso desta droga (Figura XII-F). Houve uma queda na utilização desta droga na enfermaria cirúrgica da cardiologia a partir de 2004.

5.4.3 Consumo dos Carbapenems em DDDm/ 100 Pacientes-dia no HSP e Unidades de Internação entre 1995 e 2006

Houve um predomínio de utilização do Imipenem ao Meropenem (Fig.XIII-A). Até meados de 2000 o consumo desta classe de antibióticos era pequeno e destacavam-se pela prescrição destas drogas a UTI Geral e as Unidades Clínicas. A partir deste ano houve elevação no consumo destes medicamentos sendo predominante o uso nas UTIs (Geral e de especialidades) e Pronto Socorro (Fig.XIII-B).

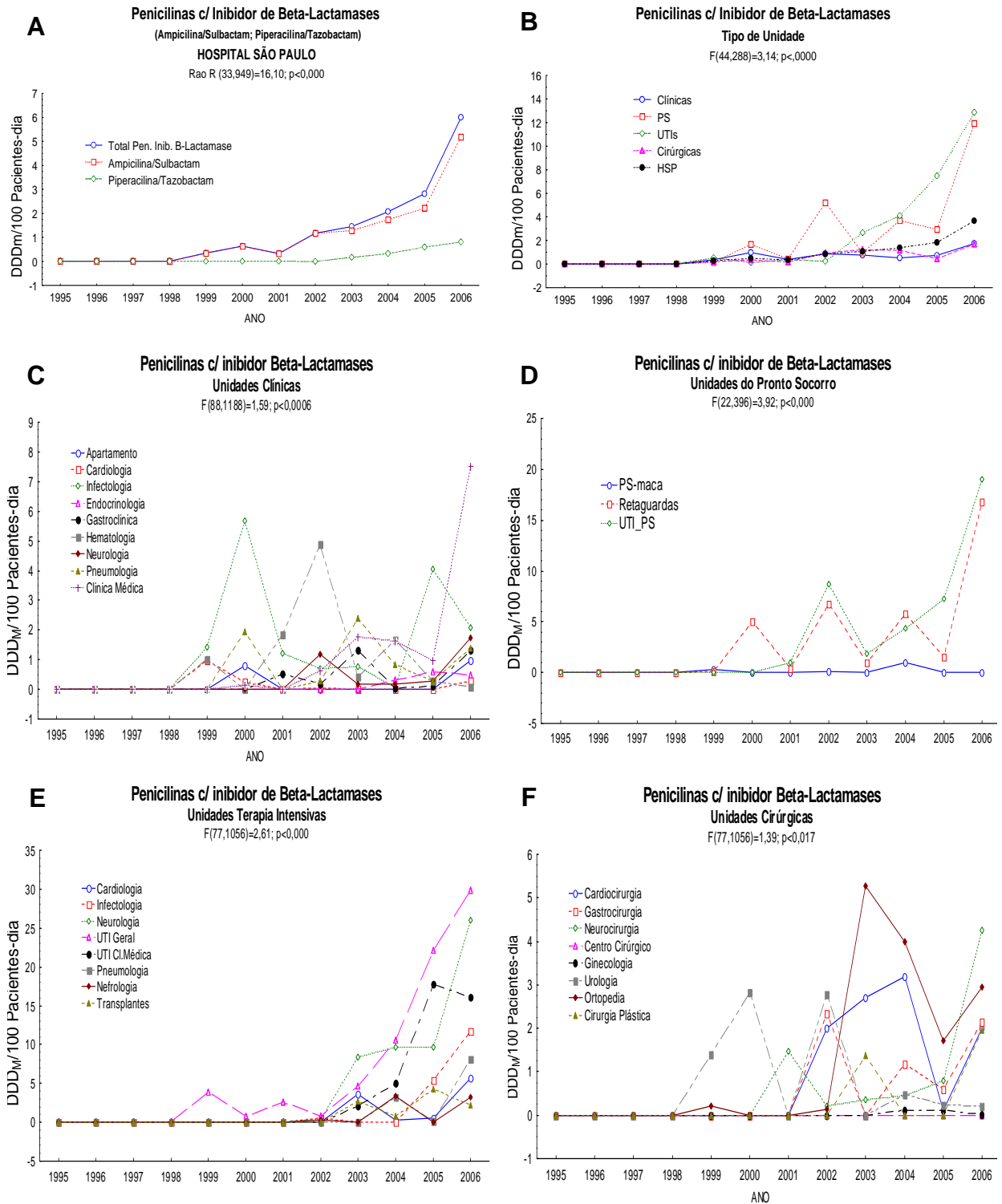
As Unidades clínicas onde houve destaque para o consumo dos carbapenems foram a Hematologia, Pneumologia e Clínica Médica. Nas unidades de Pronto Atendimento o maior uso foi observado na UTI-PS e Retaguardas. Dentre as Unidades Críticas: a UTI-Geral, Transplantes, UTI-Clinica Médica e UTI-Neurologia foram as que apresentaram maior utilização destas drogas (Fig.XIII-E). A Neurocirurgia, Gastrocirurgia, Ortopedia e Urologia foram as unidades cirúrgicas que tiveram maior uso de carbapenems, durante o período do estudo.

FIGURA XIII: Consumo da Classe dos Carbapenems



5.4.4 Consumo das Penicilinas com Inibidor de β -lactamases em DDDm/100 Pacientes-dia no HSP e Unidades de Internação entre 1995 e 2006

FIGURA XIV: Consumo de Penicilinas com Inibidores de Beta-Lactamases



Dentre as Penicilinas com inibidor de β -Lactamases foram analisadas apenas a Ampicilina/sulbactam e Piperacilina/tazobactam. Em meados de 1998, houve no Hospital São Paulo a introdução da Ampicilina/sulbactam, e em 2002, da Piperacilina/tazobactam. A ampicilina/sulbactam apresentou maior consumo em relação ao outro inibidor de β -Lactamase analisado durante o estudo.

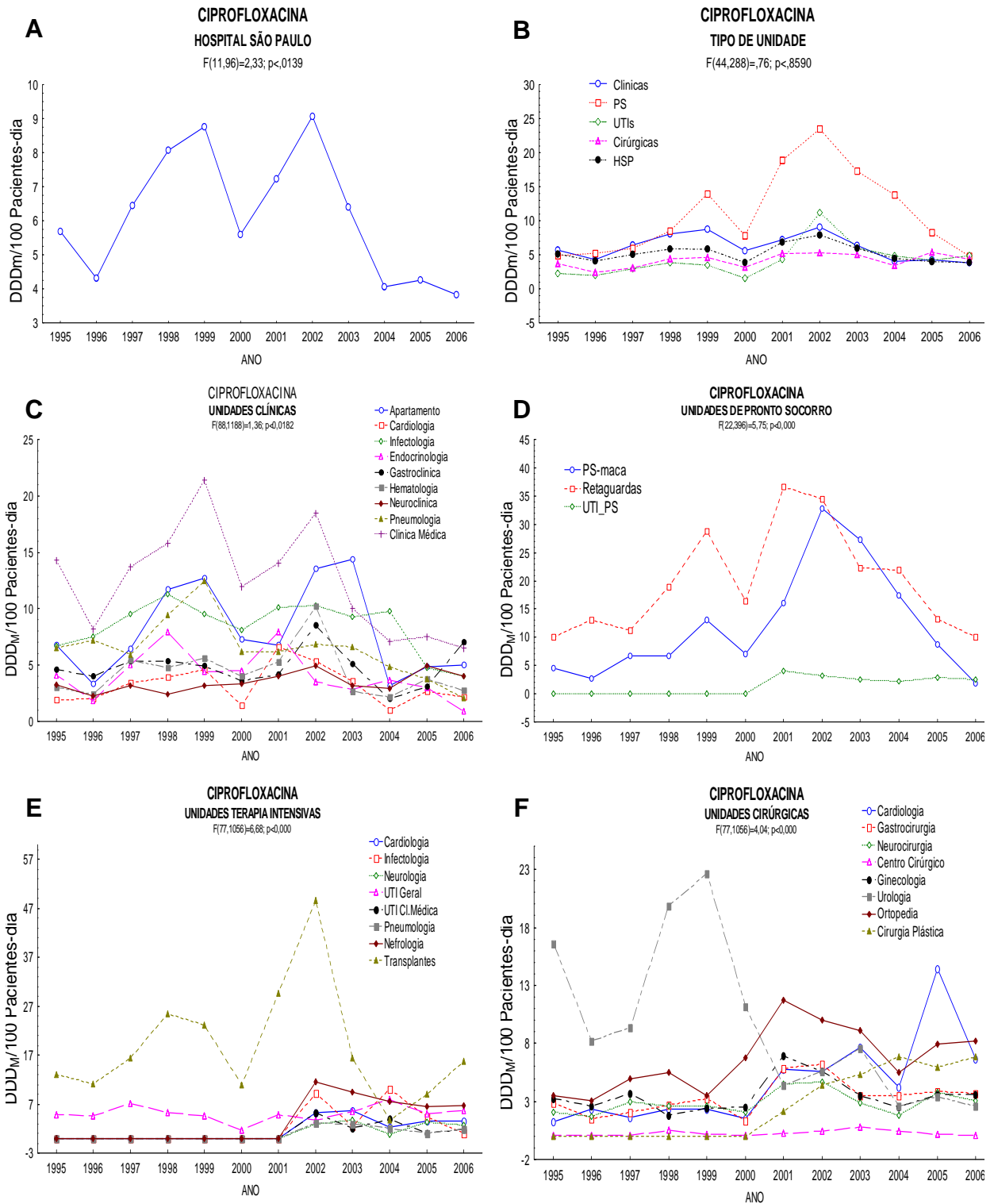
O consumo destas drogas ocorreu predominantemente nas Unidades de UTIs e Unidades do Pronto Socorro (Fig.XIV-B). Despontaram com maior uso destas drogas: UTI-Geral, UTI-Neurologia e UTI-Clinica Médica (unidades de terapia intensivas -Fig. XIV-E); Retaguardas , UTI-PS (pronto socorro); Propedêuticas, Infectologia e Pneumologia (unidades clínicas); Ortopedia, Neurocirurgia, Cardiocirurgia e Gastrocirurgia (unidades cirúrgicas Fig.XIV-F).

5.4.5 Consumo das Quinolonas- Ciprofloxacina em DDDm/100 Pacientes-dia no HSP e Unidades de Internação entre 1995 e 2006

A ciprofloxacina, única quinolona analisada no estudo, apresentou elevado consumo entre os anos de 1995 a 2002, tendo nos anos seguintes uma diminuição na prescrição desta droga, sendo predominantemente utilizada nas unidades de pronto socorro (Fig.XV-B)

As unidades clínicas que apresentaram maior consumo deste antibiótico foram as enfermarias da Clínica Médica e Infectologia (Fig. XV-C). As enfermarias de Transplantes foram as únicas que se sobressaíram no consumo desta quinolona entre as unidades críticas. Dentre as unidades cirúrgicas a Urologia teve maior consumo da ciprofloxacina até o ano de 1999, sendo então superada pela Ortopedia, Cardiologia e Cirurgia Plástica (Fig. XV-F).

FIGURA XV: Consumo da Classe das Quinolonas - Ciprofloxacina



5.5 Análise do Perfil de Resistência Bacteriana das hemoculturas e a correlação com o consumo de antimicrobianos

A análise a seguir será feita seguindo os critérios pré-estabelecidos de demonstração: primeiramente mostrando a variação no percentual de resistência de cada microorganismo selecionado, o gráfico evidenciando este perfil de resistência e as figuras com os gráficos de regressão linear da correlação entre o percentual de resistência bacteriana e o consumo em DDDm/100 pacientes-dia. Esta análise foi realizada através das hemoculturas positivas do Hospital São Paulo durante anos de 2000 a 2006.

Foram analisadas 8061 cepas de microorganismos das hemoculturas positivas, sendo 63,3% (5099) correspondentes a agentes Gram-positivos e 36,7% (2962) a Gram-negativos.

5.5.1 Avaliação dos microorganismos Gram-Positivos de Hemoculturas

Os agentes Gram-Positivos selecionados neste estudo foram: 29,7% (1514) *Staphylococcus aureus*; 58,7% (2993) *Staphylococcus* coagulase negativo; 5,1% (260) *Streptococcus pneumoniae* e 6,5% (332) *Enterococcus* spp.

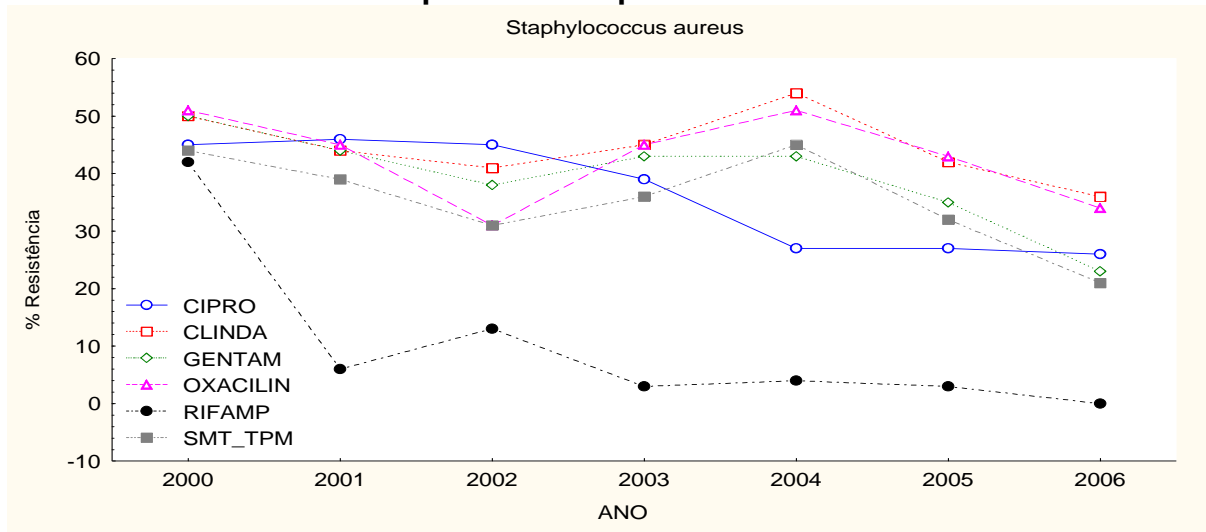
5.5.1.1 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Staphylococcus aureus* das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados

Verificamos que para os *Staphylococcus aureus* houve uma queda estatisticamente significativa no percentual de resistência para a ciprofloxacina ($p=0,003$) e gentamicina ($p=0,02$).

Tabela 5: Percentual de Resistência de *Staphylococcus aureus* de 2000 a 2006

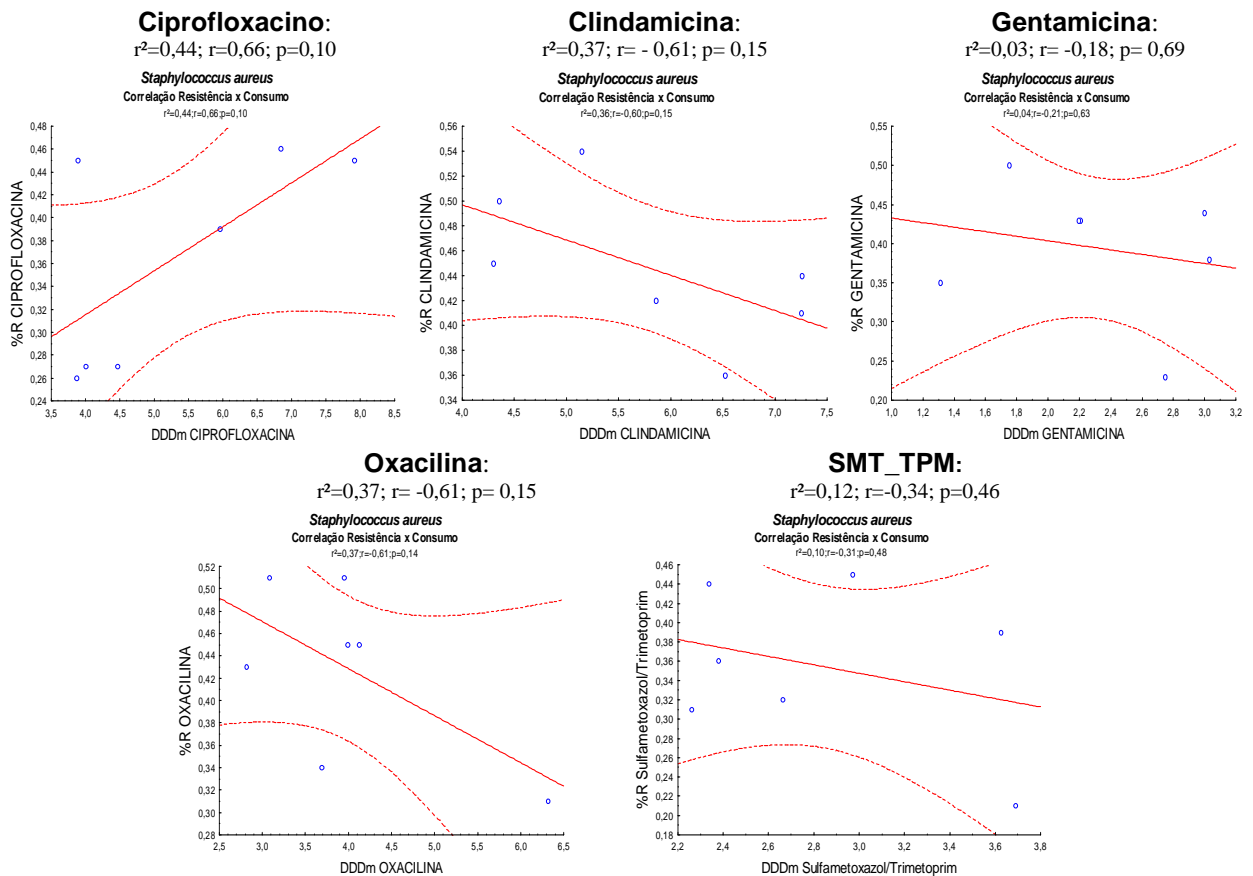
Ano	n	Ciprofloxacina	Clindamicina	Gentamicina	Oxacilina	Rifampicina	Sulfa/Trimet
2000	174	45%	50%	50%	51%	42%	44%
2001	157	46%	44%	44%	45%	6%	39%
2002	232	45%	41%	38%	31%	13%	31%
2003	207	39%	45%	43%	45%	3%	36%
2004	213	27%	54%	43%	51%	4%	45%
2005	284	27%	42%	35%	43%	3%	32%
2006	247	26%	36%	23%	34%		21%
<i>p</i>		0,003	0,34	0,02	0,44	0,06	0,12

Gráfico C : Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006



Através da Figura XVI verificamos que não houve uma correlação estatisticamente significativa para o percentual de resistência bacteriana deste agente com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia do mesmo antibiótico testado, no antibiograma.

FIGURA XVI: Correlação entre Resistência de *Staphylococcus aureus* com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



5.5.1.2 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Staphylococcus coagulase* negativo das hemoculturas com o consumo antimicrobianos testados

Foram os cocos Gram-positivos mais freqüentemente isolados no período do estudo. Observou-se uma diminuição de resistência para: ciprofloxacino ($p=0,008$), gentamicina ($p=0,04$) e rifampicina ($p=0,03$). Houve um aumento significativo do percentual de resistência deste agente para a clindamicina ($p=0,04$). Verificou-se um aumento da resistência bacteriana à oxacilina, embora sem significância estatística.

Tabela 6: Percentual de Resistência de *Staphylococcus coagulase* negativo de 2000 a 2006

Ano	n	Ciprofloxacina	Clindamicina	Gentamicina	Oxacilina	Rifampicina	SMT_TPM
2000	471	43%	52%	43%	59%	41%	47%
2001	209	42%	65%	54%	67%	22%	58%
2002	433	44%	66%	55%	68%	21%	70%
2003	418	35%	64%	44%	54%	16%	58%
2004	427	27%	65%	34%	60%	18%	50%
2005	532	24%	66%	25%	81%	14%	48%
2006	503	29%	72%	32%	80%	15%	44%
p		0,008	0,04	0,04	0,14	0,03	0,35

Gráfico D: Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

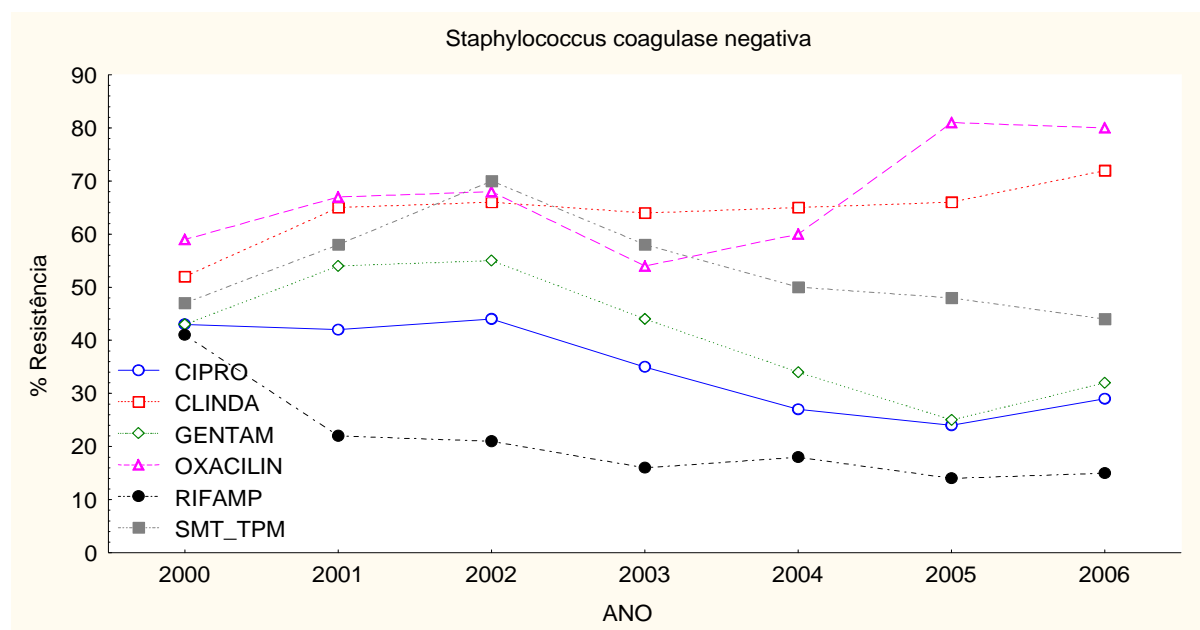
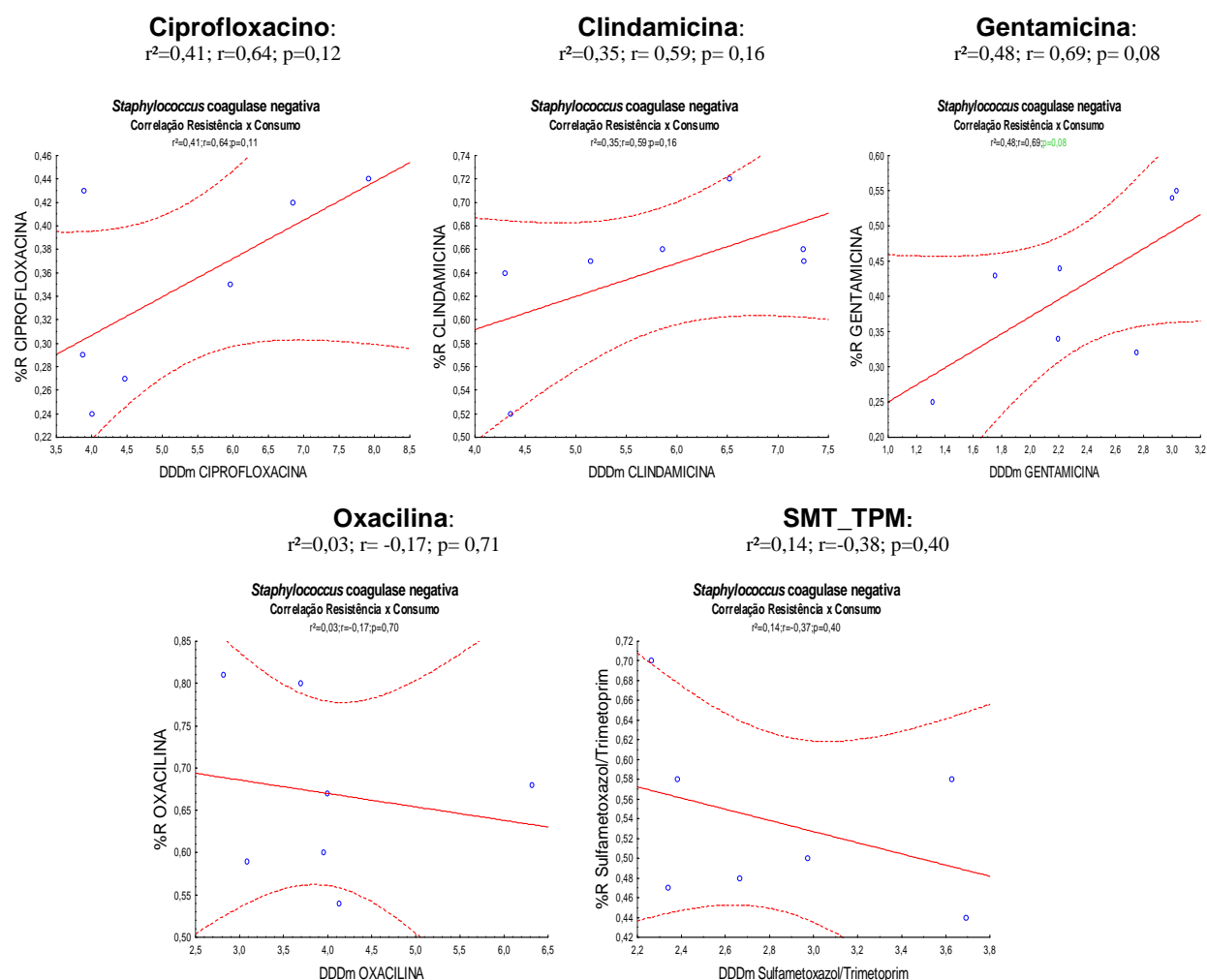


FIGURA XVII: Correlação entre Resistência de *Staphylococcus Coagulase* Negativa com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



Não houve correlação estatisticamente significativa entre o consumo do antimicrobiano testado para os SCN e a porcentagem de resistência encontrada durante os anos estudados.

5.5.1.3 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Streptococcus pneumoniae* das hemoculturas com o consumo antimicrobianos testados

Nenhuma alteração de percentual de resistência foi observada na análise para os *Streptococcus pneumoniae*, nem correlação com o consumo dos antibióticos testados no antibiograma.

Tabela 7: Percentual de Resistência de *Streptococcus pneumoniae* de 2000 a 2006

Ano	n	Eritromicina	Oxacilina	SMT_TPM
2000	36	0%	39%	37%
2001	16	0%	14%	42%
2002	44	2%	41%	43%
2003	34	6%	15%	21%
2004	36	3%	19%	32%
2005	47	0%	38%	30%
2006	47	7%	13%	23%
p		0,17	0,50	0,09

Gráfico E: Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

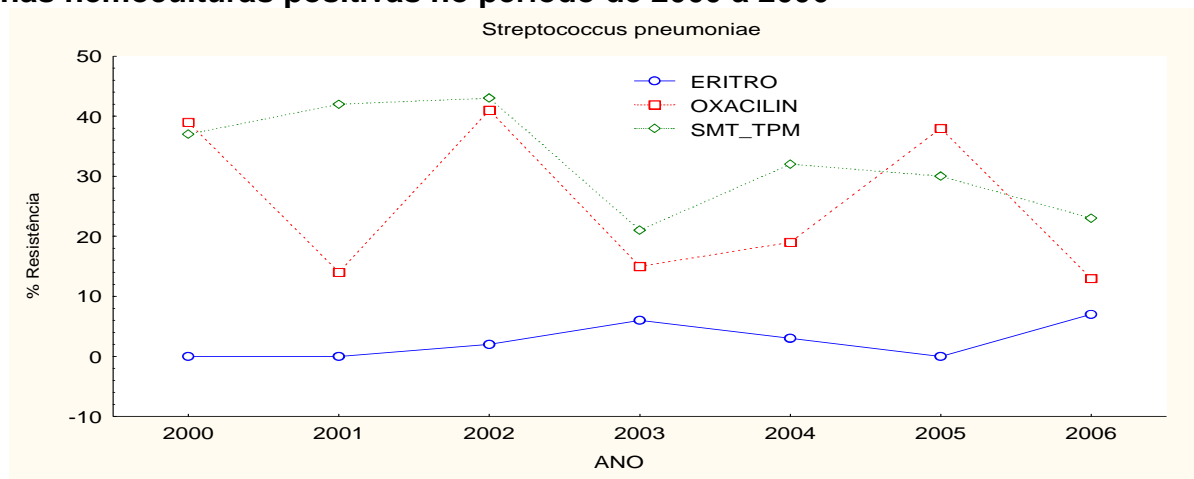
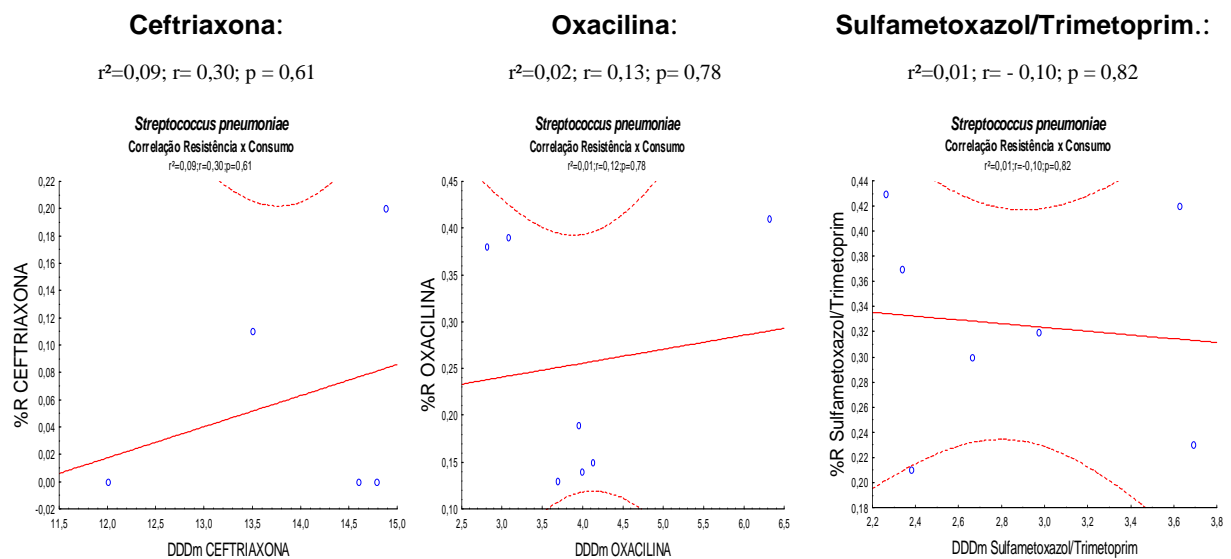


FIGURA XVIII: Correlação entre Resistência de *Streptococcus pneumoniae* com consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



5.5.1.4 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Enterococcus* spp. das hemoculturas com o consumo antimicrobianos testados

Para os Enterococos houve um aumento da resistência bacteriana para a ampicilina, estreptomicina e vancomicina, embora esse aumento não tenha sido estatisticamente significativo para nenhuma destas drogas.

Houve uma diminuição estatisticamente significativa do percentual de resistência para a gentamicina ($p=0,05$).

Tabela 8: Percentual de Resistência de *Enterococcus* spp. de 2000 a 2006

Ano	n	Ampicilina	Estreptomicina	Gentamicina	Vancomicina
2000	43	0%	-	42%	23%
2001	25	5%	13%	52%	40%
2002	61	3%	18%	51%	27%
2003	40	5%	2%	33%	10%
2004	45	0%	18%	42%	23%
2005	62	5%	24%	33%	15%
2006	56	27%	40%	25%	32%
<i>p</i>		0,12	0,15	0,05	0,66

Gráfico F: Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

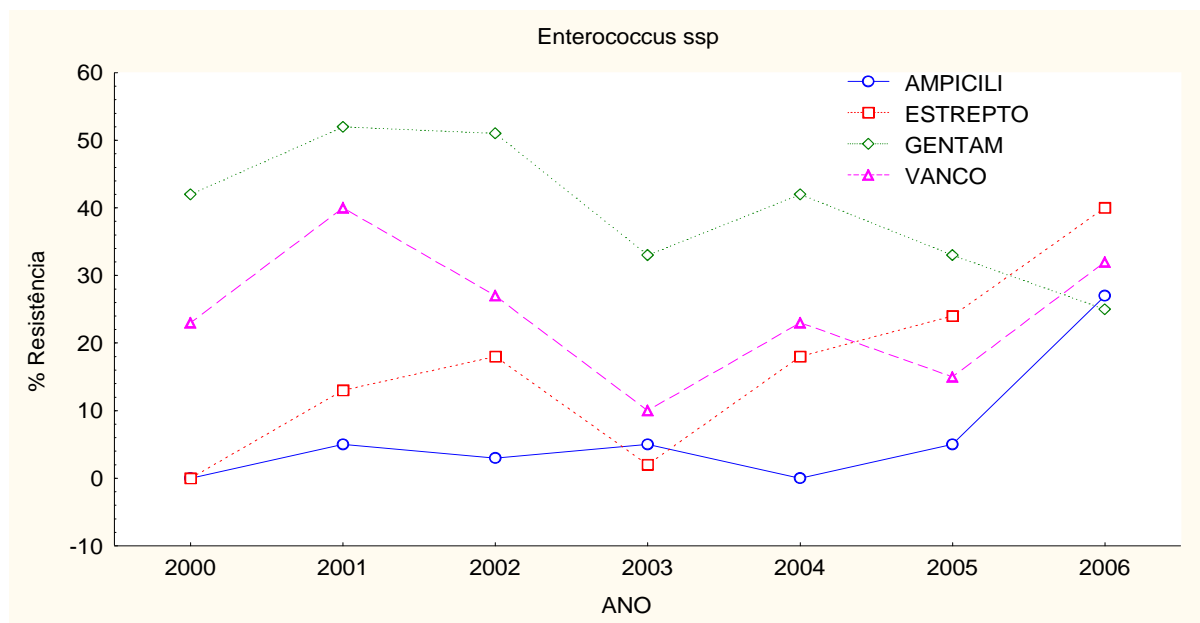
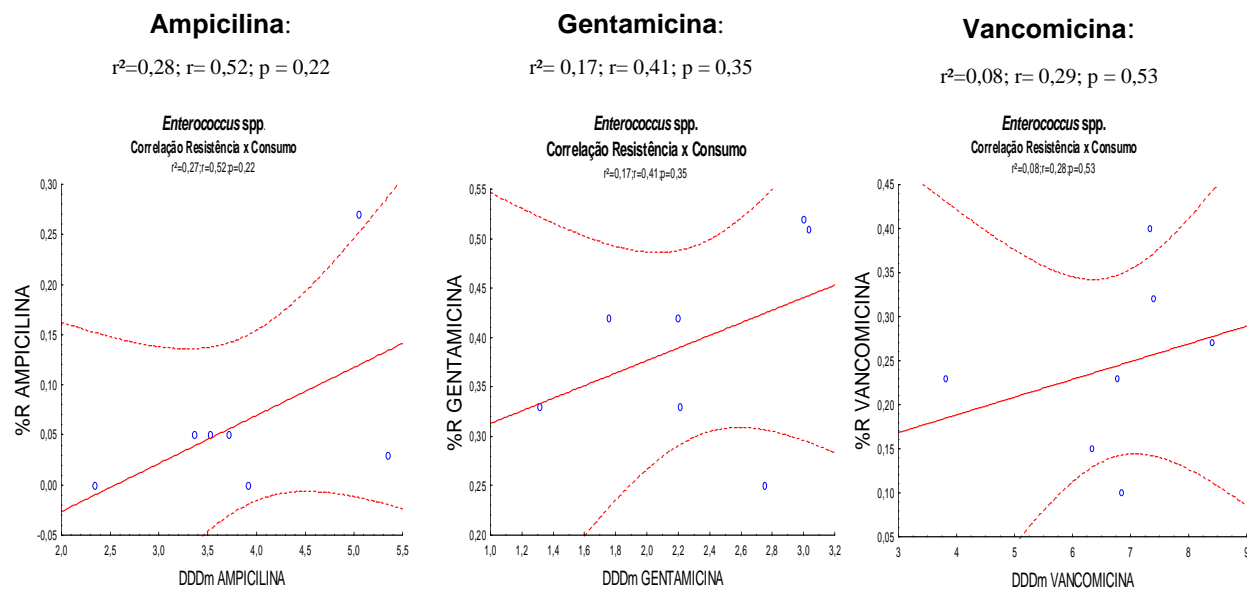


FIGURA XIX: Correlação entre Resistência de *Enterococcus* spp. com consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



Não foi observado entre os *Enterococcus* spp. uma correlação significativa entre o percentual de resistência com consumo de antibiótico testado.

De um modo geral, não houve uma correlação estatisticamente significativa entre o percentual de resistência dos microorganismos Gram-positivos com o consumo de cada antimicrobiano testado. Apesar da queda no percentual de resistência da ciprofloxacina e da gentamicina estatisticamente significativa, para *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase* negativa estes não foram significativos quando correlacionados com a variação do consumo destas duas drogas no Hospital São Paulo, durante os anos estudados.

5.5.2 Avaliação dos microorganismos Gram-Negativos das Hemoculturas

Os microorganismos Gram-Negativos estudados foram: 11,7% *Acinetobacter baumannii*; 16,9% *Enterobacter* spp; 18,1% *Escherichia coli*; 16,4% *Klebsiella pneumoniae*; 24,0 % *Pseudomonas aeruginosa*, 4,3% *Serratia* spp e 8,5% Cepas Produtoras de Beta-Lactamase de Espectro Estendido.

A análise foi realizada da mesma maneira anteriormente estabelecida para os agentes Gram-positivos.

5.5.2.1 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Acinetobacter baumannii* das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados

Verificamos um aumento do percentual de resistência para todos os antibióticos testados, mas somente para ciprofloxacino ($p=0,01$), imipenem ($p=0,02$) e meropenem ($p=0,02$) esta variação foi estatisticamente significativa. A ceftriaxona e ceftazidime também tiveram um aumento de resistência, porém não significativo ao nível de 5% ($p=0,07$ e $p=0,08$).

Tabela 9: Percentual de Resistência de *Acinetobacter baumannii* de 2000 a 2006

Ano	n	ami	cftr	cfep	cftz	cipro	gen	imip	mero	Pi/taz
2000	49	63%	73%	71%	68%	52%	36%	6%	5%	-
2001	34	45%	66%	63%	64%	39%	25%	18%	21%	-
2002	50	55%	72%	46%	58%	63%	53%	11%	10%	27%
2003	46	62%	61%	57%	62%	60%	15%	9%	8%	11%
2004	42	11%	83%	71%	78%	65%	26%	17%	20%	26%
2005	40	63%	83%	80%	70%	70%	31%	48%	48%	38%
2006	86	72%	88%	76%	87%	86%	46%	65%	70%	66%
<i>p</i>		0,87	0,07	0,27	0,08	0,01	0,85	0,02	0,02	0,09

Gráfico G: Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

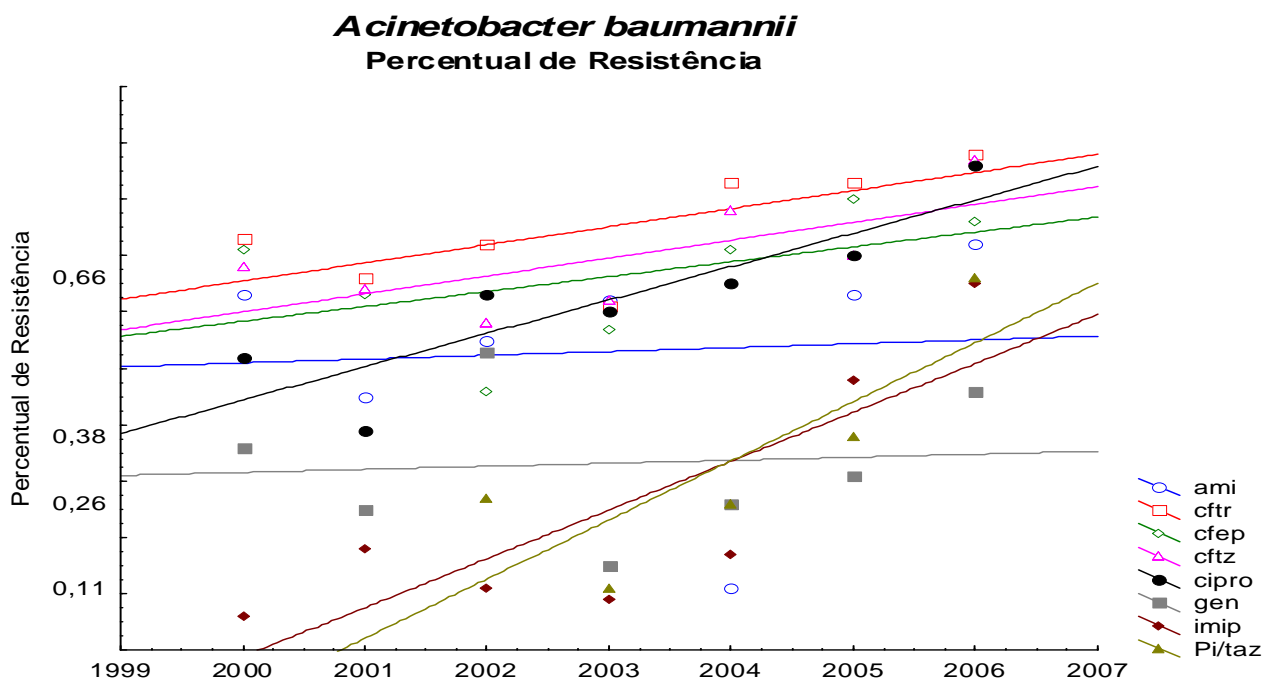
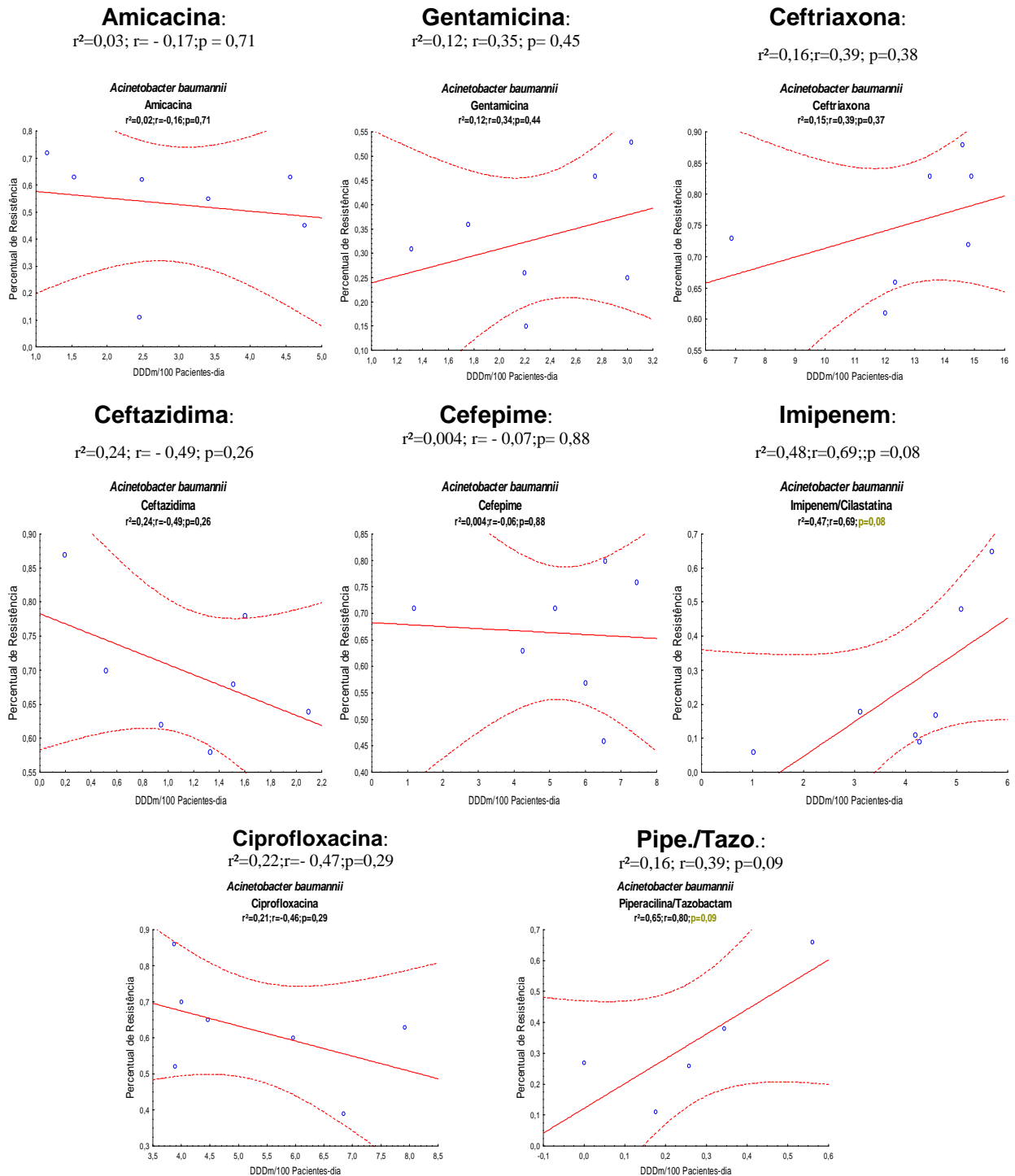


FIGURA XX: Correlação entre Resistência de *Acinetobacter baumannii* com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



Não houve uma correlação estatisticamente significativa entre o percentual de resistência e o consumo em DDDm/100 pacientes-dia de cada antimicrobiano testado no antibiograma. Embora para o imipenem esta correlação ficou próximo da significância de $p=0,05$.

5.5.2.2 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Enterobacter* spp das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados

Para o *Enterobacter* spp. houve um aumento significativo do percentual ao longo dos anos estudados de: ceftriaxona ($p=0,04$), cefepime ($p=0,01$) e ceftazidima ($0,01$).

Tabela 10: Percentual de Resistência de *Enterobacter* spp. de 2000 a 2006

Ano	n	amp	ami	cefal	cftr	cfep	cftz	cipro	gen	Pi/taz	SMT
2000	47	20%	8%	100%	6%	3%	6%	6%	17%		24%
2001	88	95%	12%	100%	10%	11%	5%	12%	15%		19%
2002	104	70%	14%	95%	30%	13%	21%	13%	28%		41%
2003	58	64%	7%	86%	13%	10%	11%	11%	10%	8%	14%
2004	83	74%	1%	86%	27%	18%	20%	11%	19%	8%	19%
2005	74	81%	13%	92%	42%	23%	32%	16%	19%	6%	31%
2006	48	60%	6%	96%	28%	18%	28%	12%	3%	7%	15%
p		0,49	0,53	0,27	0,04	0,01	0,01	0,13	0,34	0,32	0,66

Foi feita uma demonstração separada dos antibióticos que apresentaram um aumento estatisticamente significativo no percentual de resistência

Gráfico H – Gráfico I : Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

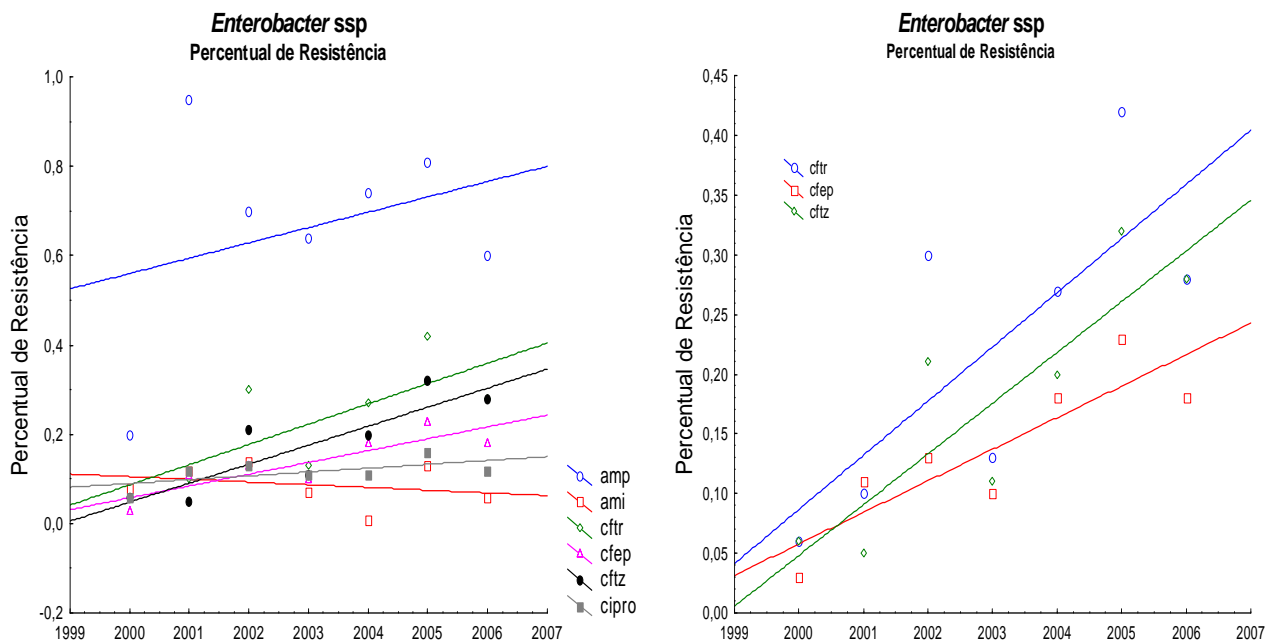
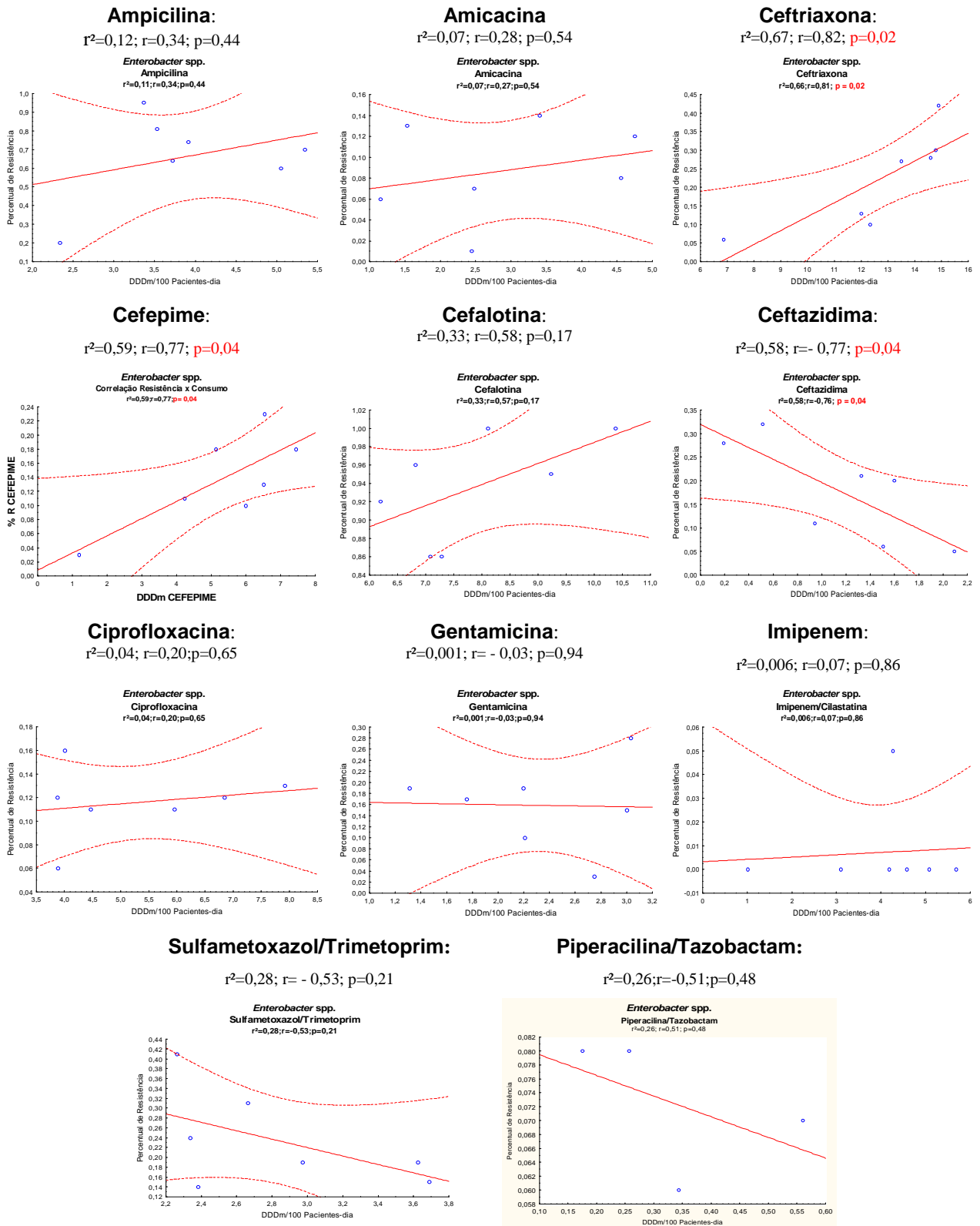


FIGURA XXI: Correlação entre Resistência de *Enterobacter* spp. com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



Para os *Enterobacter* spp. observou-se uma correlação estatisticamente significativa entre o aumento de consumo e percentual de resistência para a ceftriaxona e cefepime.

Houve uma correlação estatisticamente significativa entre o aumento de resistência para a ceftazidima embora tenha havido uma diminuição do consumo em DDDm/100 pacientes-dia deste antibiótico. O percentual de resistência demonstrado no gráfico I é evidentemente crescente, esta correlação paradoxal provavelmente esteja relacionada ao elevado consumo deste antibiótico durante os primeiros anos do estudo.

5.5.2.3 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Escherichia coli* das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados

Houve um aumento do percentual de resistência a ciprofloxacina ($p=0,05$). Vários antibióticos testados apresentaram uma diminuição não significativa ao longo do período do estudo (cefalotina, ceftazidima, gentamicina, ampicilina e amicacina).

Tabela 11: Percentual de Resistência de *Escherichia coli* de 2000 a 2006

Ano	n	amp	ami	cefal	cfep	cftz	cipro	gen	SMT
2000	36	57%	0%	26%	0%	6%	0%	4%	38%
2001	57	67%	0%	3%	6%	2%	3%	0%	70%
2002	93	64%	10%	29%	16%	12%	10%	19%	61%
2003	97	68%	3%	17%	1%	2%	14%	5%	52%
2004	73	63%	1%	10%	3%	3%	16%	0%	55%
2005	90	58%	1%	17%	7%	7%	12%	4%	54%
2006	92	-	0%	4%	3%	3%	11%	2%	51%
		0,94	0,75	0,33	0,95	0,72	0,05	0,66	0,99

Gráfico J: Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

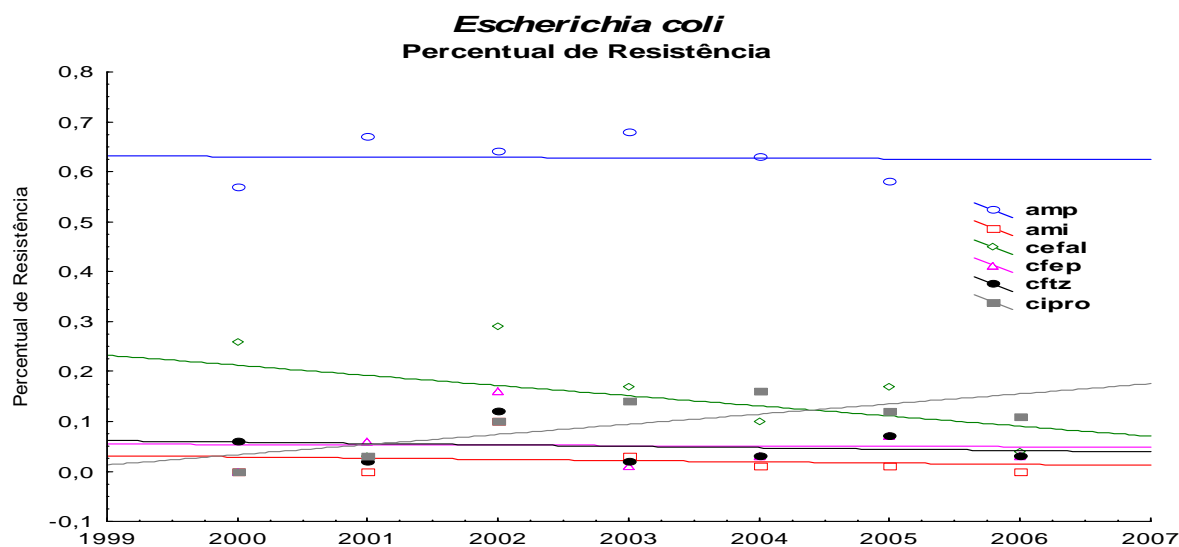
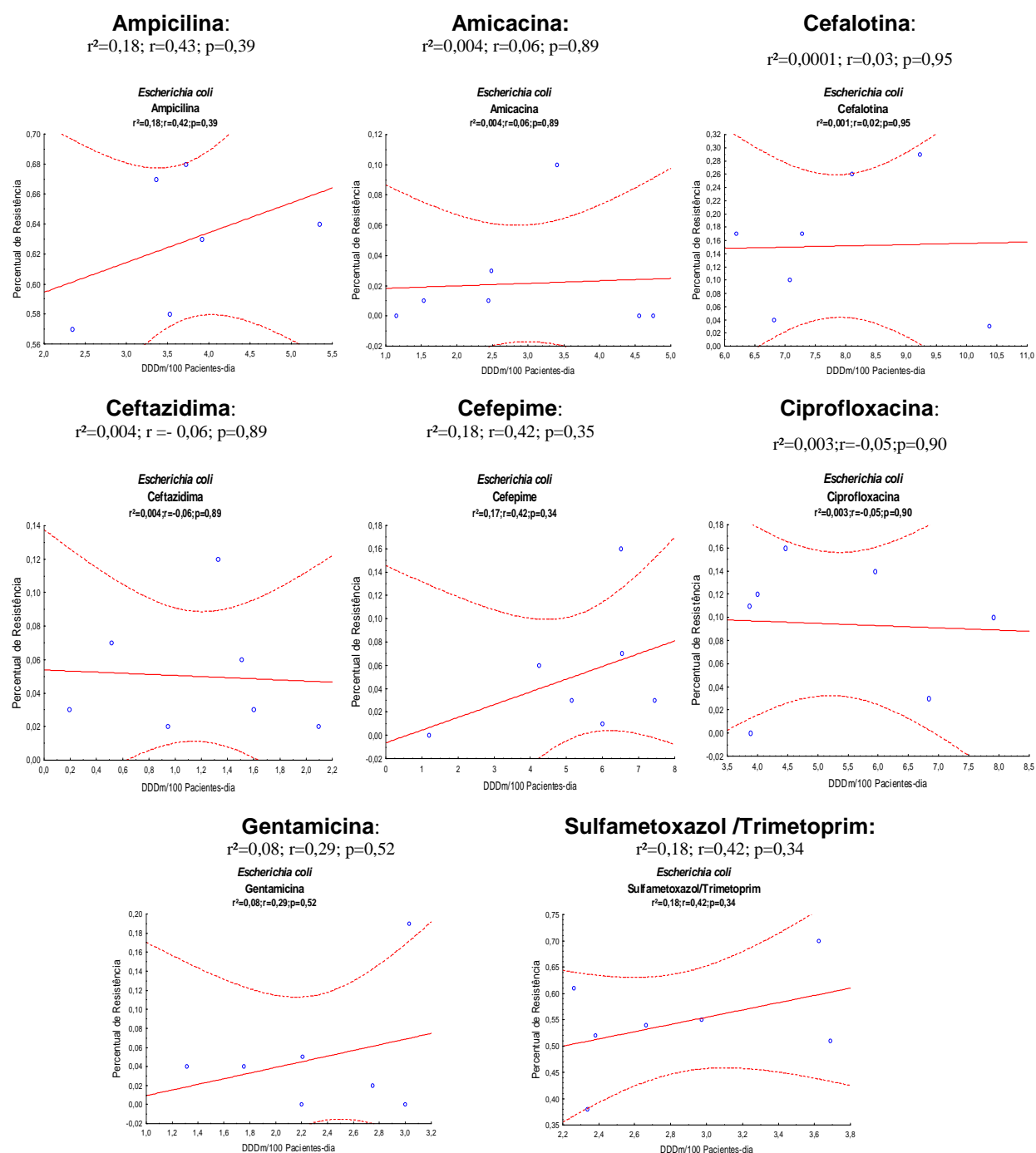


FIGURA XXII: Correlação entre Resistência de *Escherichia coli* com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



Não foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre o percentual de resistência e o consumo dos antimicrobianos testados para as *Escherichia coli* encontradas nas hemoculturas no período estudado.

5.5.2.4 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Klebsiella pneumoniae* das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados

As *Klebsiella pneumoniae* apresentaram aumento significativo de resistência para cefalotina (p=0,02), ceftriaxona (p=0,003), ceftazidima (p=0,002), cefepime (p=0,005), ciprofloxacino (p=0,001) e sulfametoxazol+trimetoprim (p=0,04).

Tabela 12: Percentual de Resistência de *Klebsiella pneumoniae* de 2000 a 2006

Ano	n	amp	ami	cefal	cftr	cfep	cftz	cipro	gen	Pi/taz	SMT
2000	47	86%	5%	43%	9%	9%	19%	0%	4%		43%
2001	33	90%	14%	29%	16%	7%	15%	4%	21%	-	31%
2002	86	91%	11%	53%	44%	40%	41%	10%	31%	-	48%
2003	103	82%	12%	47%	41%	36%	36%	13%	36%	10%	42%
2004	61	95%	7%	59%	55%	59%	53%	18%	30%	5%	57%
2005	94	84%	11%	58%	52%	52%	52%	29%	26%	3%	57%
2006	62	-	1%	66%	61%	58%	60%	33%	26%	7%	55%
		0,93	0,41	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,19	0,52	0,04

Foi feita uma demonstração separada dos antibióticos que apresentaram um aumento estatisticamente significativo no percentual de resistência

Gráfico K – Gráfico L: Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

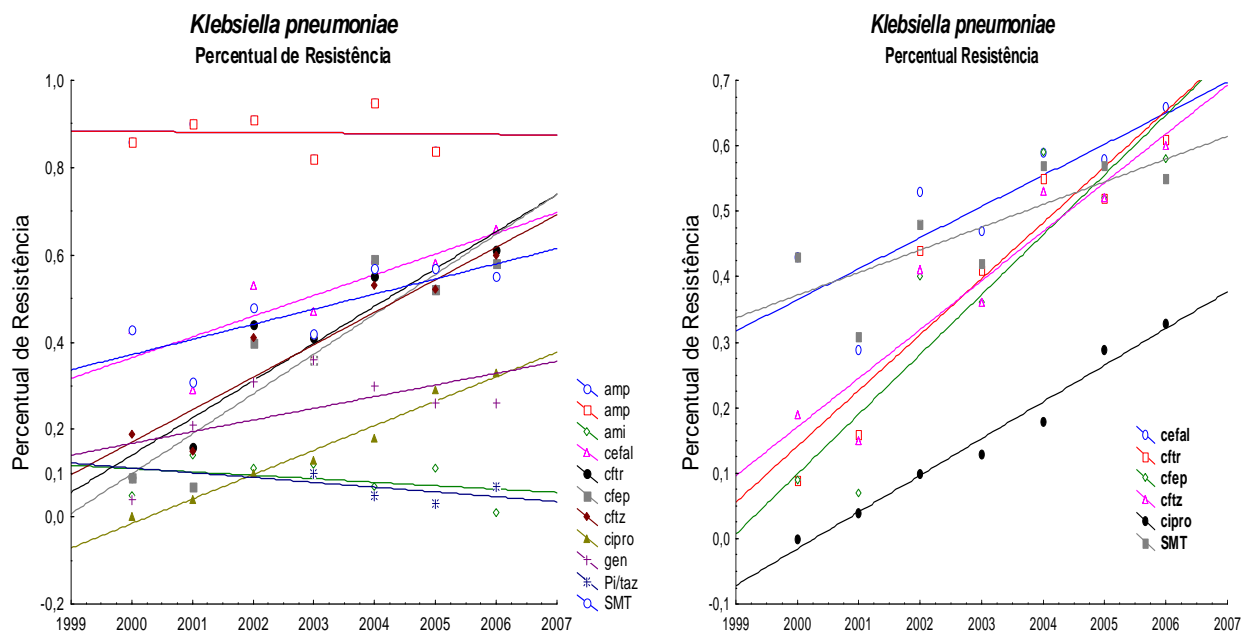
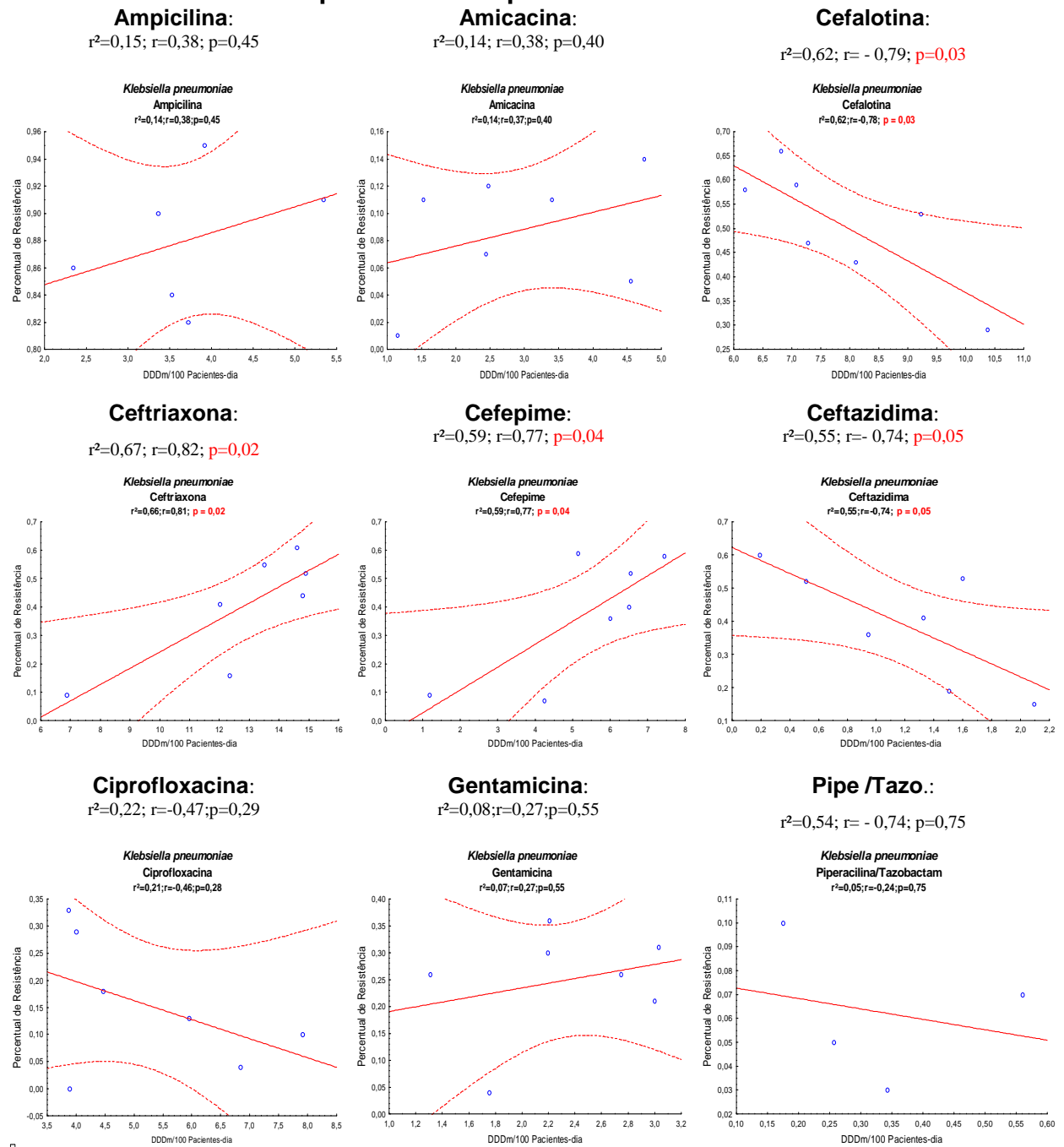


FIGURA XXIII: Correlação entre Resistência de *Klebsiella pneumoniae* com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



A associação bi-variada entre a proporção de resistência e consumo da ceftriaxona e cefepime foi estatisticamente significativa ($p=0,02$ e $p=0,04$)

As correlações significativas entre resistência à cefalotina e a ceftazidima com o consumo das mesmas também mostram uma incoerência de resultados podendo ser evidenciado na porcentagem de resistência aumentada (gráfico L), e a diminuição no consumo destas drogas (tabela 2), durante o período analisado.

5.5.2.5 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados

Para as *Pseudomonas aeruginosa* observamos elevada taxa de resistência em torno de 50% a todos os antibióticos testados ao longo do estudo, porém não houve um aumento ou diminuição significativa durante os sete anos analisados.

Tabela 13: Percentual de Resistência de *Pseudomonas aeruginosa* de 2000 a 2006

Ano	n	ami	cfep	cftz	cipro	gen	imip	mero	Pi/taz
2000	41	59%	50%	45%	56%	56%	54%	40%	
2001	73	47%	52%	36%	49%	45%	40%	38%	
2002	105	43%	37%	36%	49%	44%	42%	26%	27%
2003	121	50%	32%	37%	50%	54%	36%	32%	14%
2004	117	64%	49%	50%	58%	65%	54%	51%	28%
2005	125	47%	49%	38%	51%	46%	51%	47%	29%
2006	130	53%	57%	55%	51%	47%	52%	51%	21%
		0,95	0,61	0,27	0,92	0,93	0,53	0,15	0,07

Gráfico M: Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

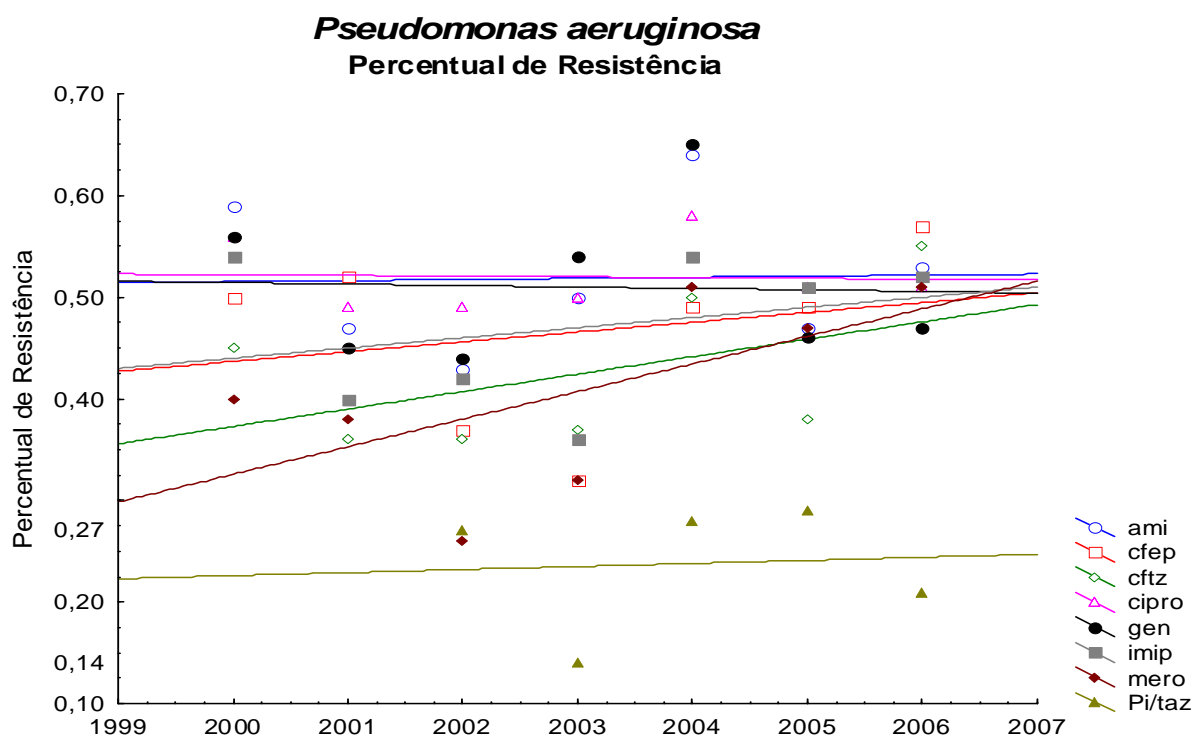
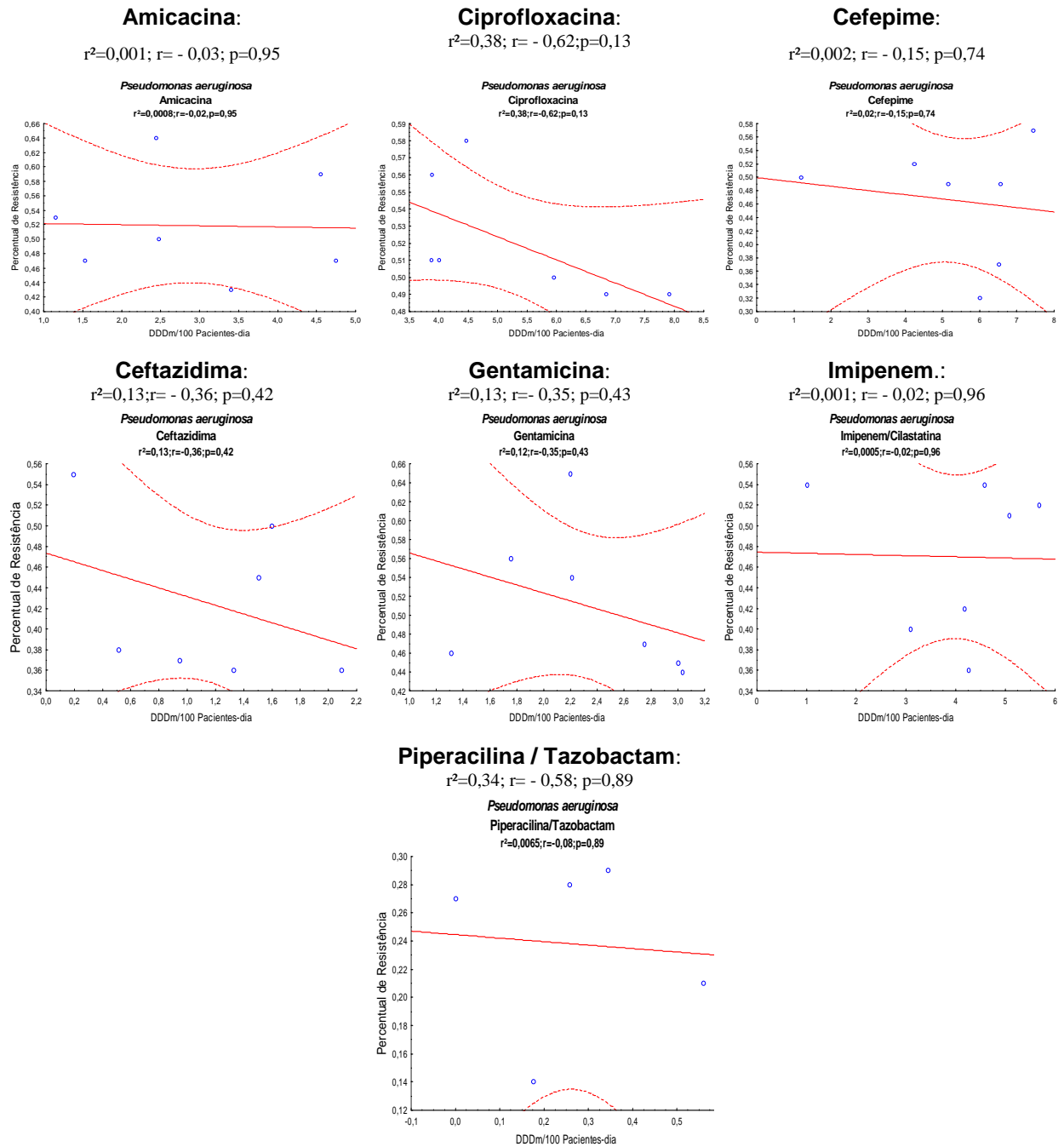


FIGURA XXIV: Correlação entre Resistência de *Pseudomonas aeruginosa* com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



Não houve significância estatística entre o percentual de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* com o consumo dos antimicrobianos testados, neste estudo.

5.5.2.6 Análise da Correlação do percentual de resistência de *Serratia spp.* das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados

Para a *Serratia spp* apresentou uma queda do percentual de resistência para todos antibióticos testados, embora tenham sido estatisticamente significativos apenas: ciprofloxacino ($p=0,04$), gentamicina ($p=0,01$) e sulfametoxazol +trimetoprim ($p=0,01$).

Tabela 14: Percentual de Resistência de *Serratia spp.* de 2000 a 2006

Ano	n	amp	ami	cefal	cftr	cfep	cftz	cipro	gen	Pi/taz	SMT
2000	9	80%	57%	100%	29%	13%	50%	43%	86%		71%
2001	6	100%	0%	100%	60%	0%	33%	50%	75%		50%
2002	27	83%	18%	96%	0%	0%	0%	8%	16%	0%	20%
2003	32	97%	17%	100%	26%	6%	19%	8%	30%	4%	38%
2004	22	82%	9%	100%	32%	32%	23%	0%	5%	0%	33%
2005	15	88%	7%	93%	13%	14%	13%	8%	8%	0%	23%
2006	15	40%	7%	100%	21%	14%	14%	7%	8%	0%	7%
		0,19	0,16	0,55	0,43	0,32	0,15	0,04	0,01	0,89	0,01

Foi feita uma demonstração separada dos antibióticos que apresentaram um aumento estatisticamente significativo no percentual de resistência

Gráfico N – Gráfico O: Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

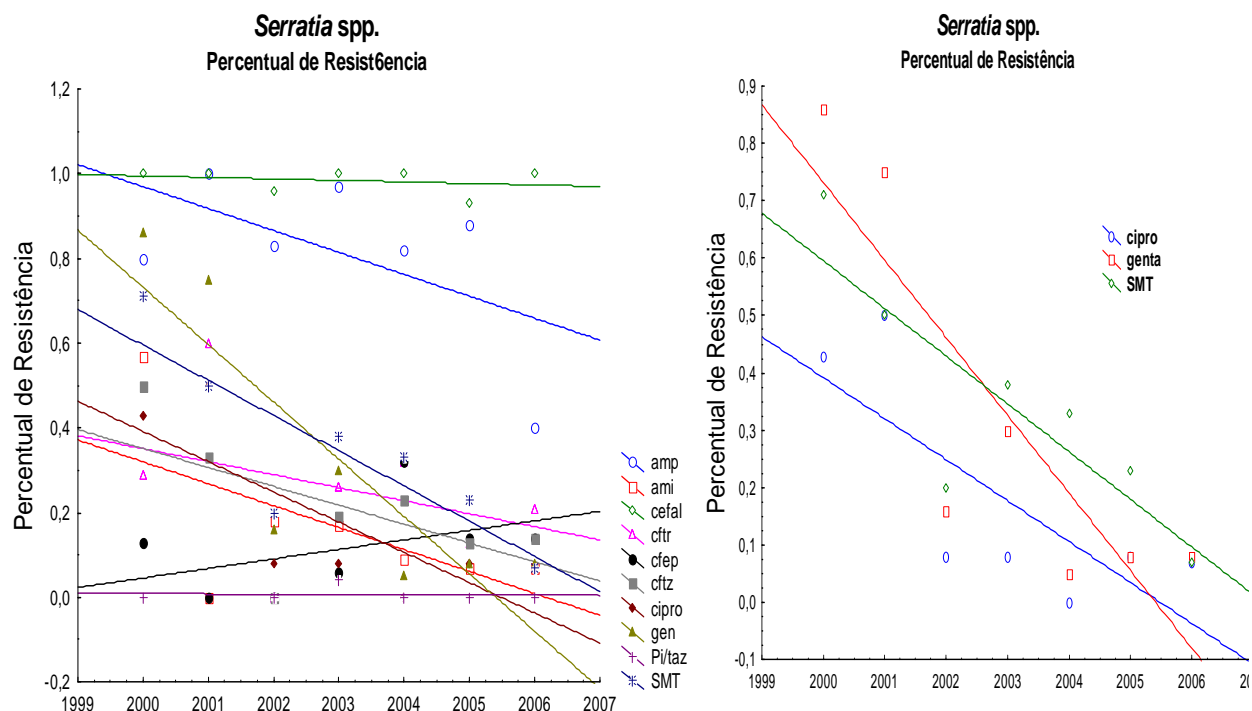
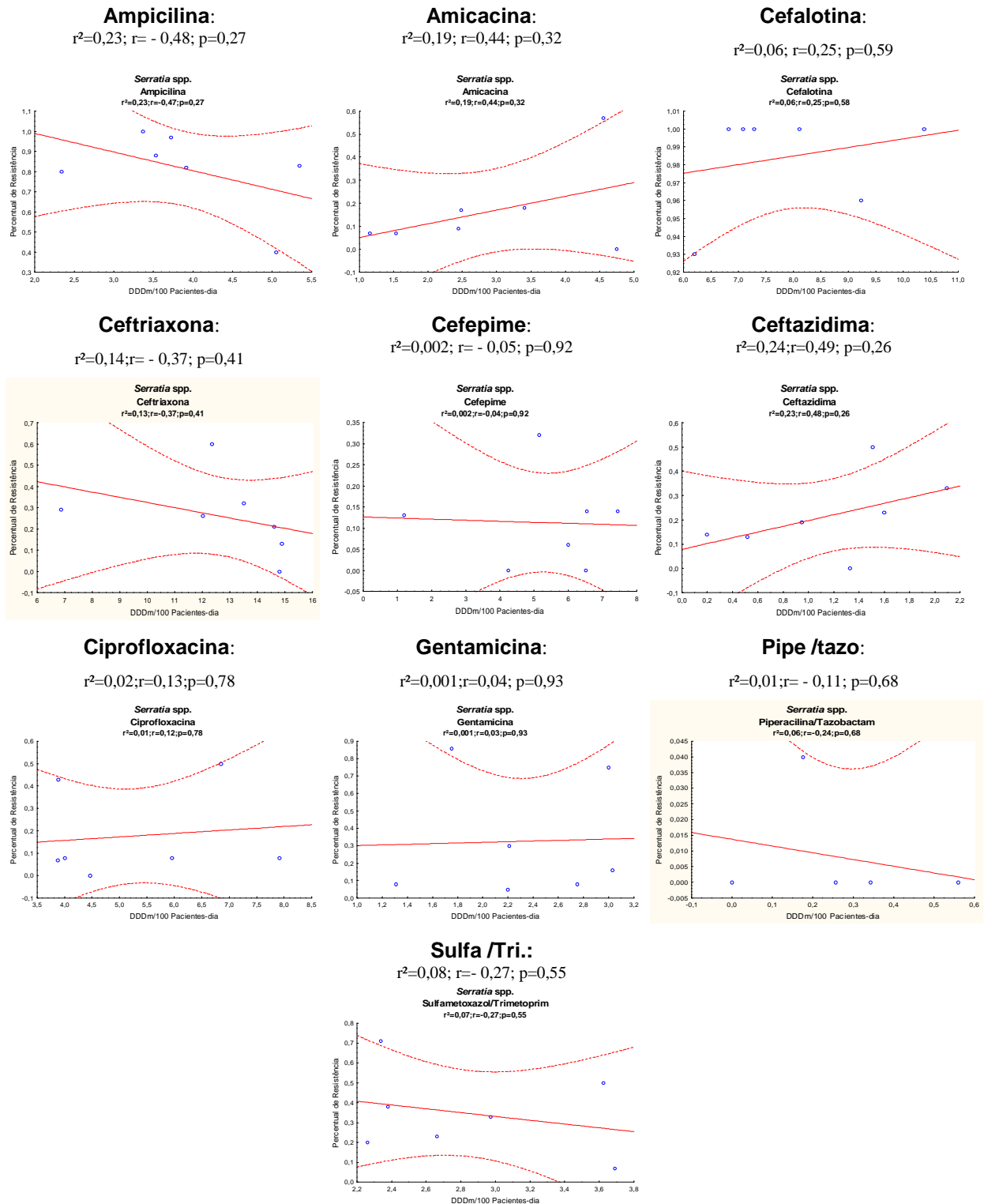


FIGURA XXV: Correlação entre Resistência de *Serratia* spp. com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



Não foi verificada uma correlação estatisticamente significativa para as porcentagens de resistência de *Serratia* spp. e o consumo de antimicrobianos testados nas hemoculturas realizadas no HSP no período de 2000 a 2006.

5.5.2.7 Análise da Correlação do percentual de resistência de Cepas Produtoras de Beta-Lactamases de Espectro Estendido das hemoculturas com o consumo de antimicrobianos testados

Para as Cepas ESBL verificamos uma diminuição estatisticamente significativa de resistência para a gentamicina ($p=0,001$) e um aumento significativo para a ceftriaxona ($p=0,05$). Houve um aumento do perfil de resistência para o cefepime ($p=0,06$) muito próximos da significância adotada no estudo.

Tabela 15: Percentual de Resistência de Cepas Produtoras de Beta-Lactamases de Espectro Estendido de 2000 a 2006

Ano	n	amp	ami	cftr	cfep	cftz	cipro	gen	imip	Pi/taz	SMT
2000	8	100%	0%	83%	83%	83%	33%	100%	0%		75%
2001	8	100%	40%	75%	71%	100%	0%	100%	0%	-	33%
2002	41	0%	19%	98%	95%	97%	32%	75%	0%	42%	89%
2003	31	100%	28%	100%	100%	100%	19%	79%	0%	16%	68%
2004	45	100%	20%	98%	100%	98%	33%	67%	0%	24%	91%
2005	62	0%	15%	97%	97%	98%	42%	48%	2%	5%	81%
2006	56	-	13%	100%	98%	100%	31%	26%	0%	2%	74%
		0,41	0,89	0,05	0,06	0,15	0,32	0,01	0,36	0,35	0,41

Foi feita uma demonstração separada dos antibióticos que apresentaram um aumento estatisticamente significativo no percentual de resistência

Gráfico P – Q : Demonstração do Percentual de Resistência dos antibióticos testados nas hemoculturas positivas no período de 2000 a 2006

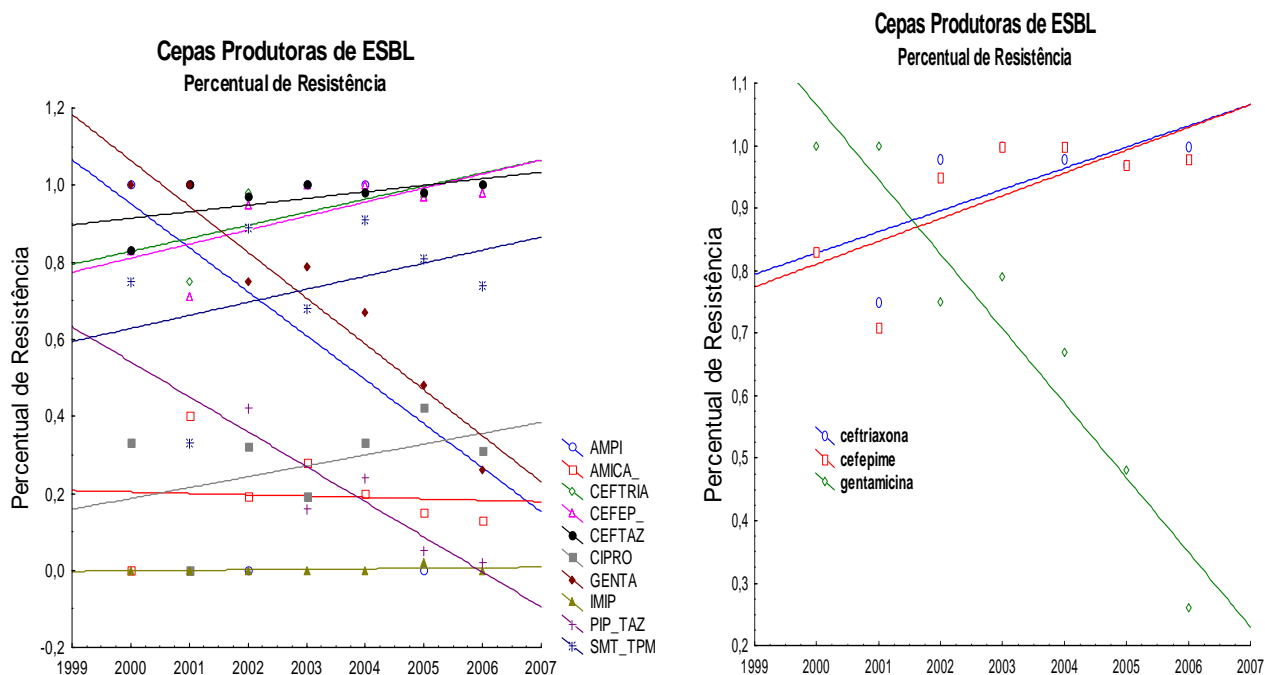
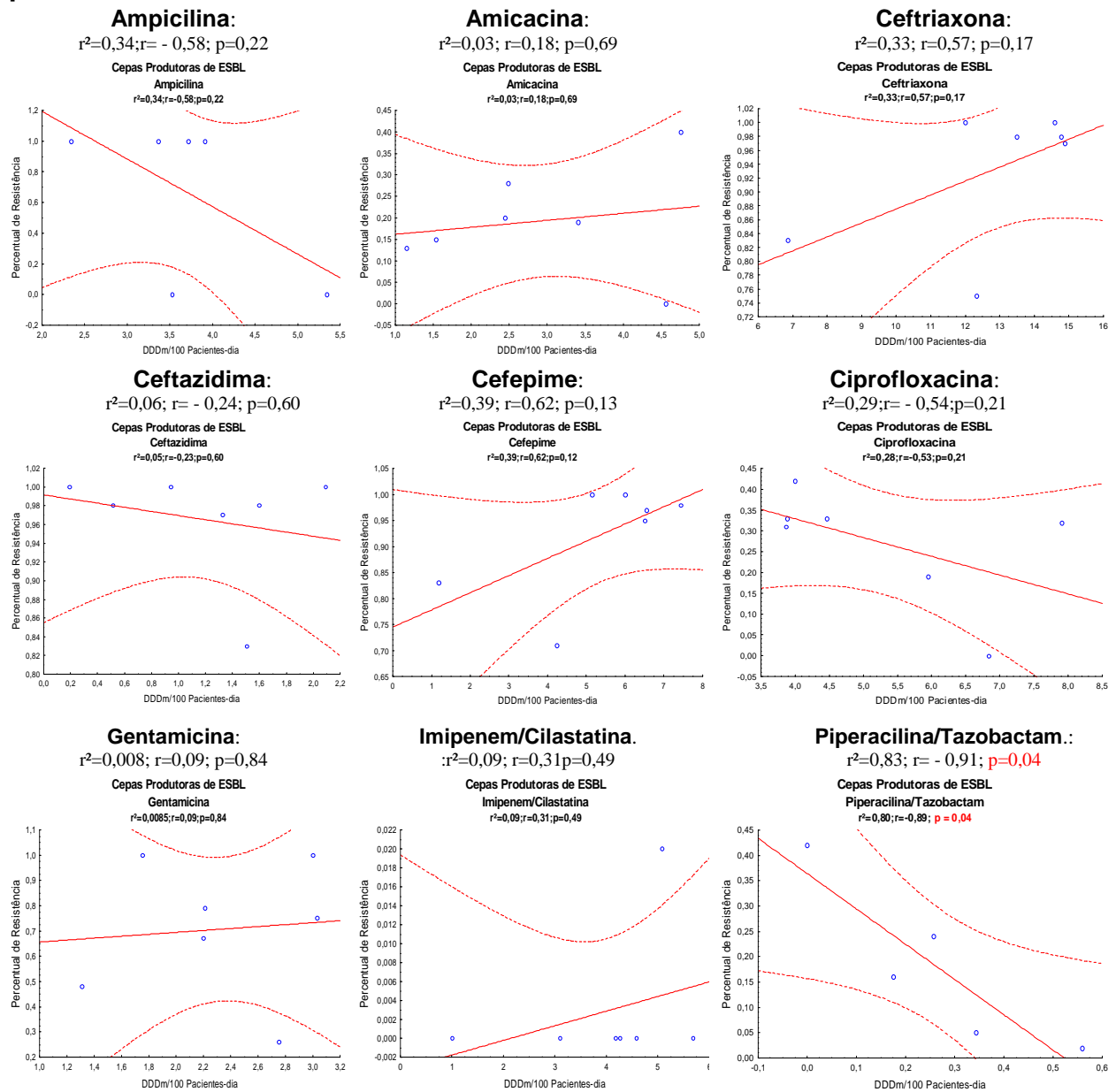


FIGURA XXVI: Correlação entre Resistência de Cepas Produtoras de Beta-Lactamase de Espectro Estendido com o consumo em DDDm/100 pacientes-dia para cada antimicrobiano testado



Houve uma correlação significativa para a piperacilina/tazobactam, entretanto demonstramos na tabela 14 uma diminuição do percentual de resistência para esta droga e através da tabela 2 um aumento do consumo da mesma. Esta correlação espúria pode ser pelos poucos dados obtidos, pois esta droga só foi utilizada no HSP a partir de 2002 e foi demonstrado um aumento de consumo maior em 2006.

6. *DISCUSSÃO*

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo uso racional de medicamentos engloba simultaneamente ações de prescrição, distribuição/dispensação e utilização adequada de medicamentos com qualidade, evidências de eficácia para o quadro clínico em questão, privilegiando a melhor opção quanto à segurança e ao custo para o sistema de saúde (MS, 1998). Investigações sobre o uso racional de medicamentos podem ser conduzidas em qualquer nível de atenção à saúde, focalizando tanto um medicamento como um grupo farmacológico (Cordeiro & Leite, 2005).

Uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso racional de medicamentos está relacionada aos antimicrobianos. O aumento de resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta maiores cuidados no manejo de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde (Moellering et al, 1995). Os estudos envolvendo hábitos de prescrição são muito úteis, pois identificam diretamente áreas prioritárias para desenvolver melhorias no uso de medicamentos, bem como possibilidades reais de êxito das intervenções (Castro et al.,2002).

No Brasil, existem poucos dados sobre o uso de antimicrobianos, tornando-se necessário estabelecer mecanismos de vigilância sobre os mesmos. Marangoni (1989) em estudo realizado em um hospital universitário do Rio de Janeiro enfatiza como sendo imprescindível o conhecimento do perfil de consumo de todos os antibióticos do hospital, bem como o espectro de ação dos antimicrobianos disponíveis para o uso. Este programa determina que as informações sejam obtidas de cada setor separadamente, e para todo o hospital. Esse conhecimento permite organizar recomendações para uso empírico de antibióticos, específico para cada enfermaria. Essa prática é considerada fundamental pela autora, pois contribui para evolução favorável dos pacientes com infecções, sobretudo nos processos mais graves.

Caldeira (2006) analisou o consumo de antimicrobianos em um hospital universitário do norte do Paraná entre os anos de 1999 a 2004 e os gastos envolvidos neste consumo. Estudo semelhante foi realizado em nosso meio no período de 1995 a 2001, com a análise do consumo dos 14 antimicrobianos mais consumidos no Hospital São Paulo, apontando uma estabilidade no consumo geral dos mesmos com diminuição de custos para obtenção das drogas selecionadas (Hidalgo, 2003).

Monitorar o consumo de drogas da importância dos antimicrobianos também pode auxiliar avaliações em diversos níveis como: hábitos de prescrição, introdução de novas drogas, variação da flora bacteriana local, custos variáveis com os mesmos, e até apontar terapias superadas em diversos níveis. Sem contar que a área administrativa obtém subsídios para a otimização na aquisição destas drogas.

A utilização de antimicrobianos varia consideravelmente de hospital para hospital, e em um mesmo local entre as diversas enfermarias, entre as especialidades, etc. Assim, deve-se estudar da maneira mais ampla possível as características de consumo da instituição, visando estabelecer as prioridades de atuação (Ribeiro Filho & Scuracchio, 2000). Optamos, neste trabalho, pelo aprofundamento do estudo do consumo de antimicrobianos do hospital, analisando o consumo específico por indicação clínica principal (infecção identificada microbiologicamente), classe farmacológica e pela especialidade médica dominante na unidade de prescrição dos antimicrobianos.

Para a análise de consumo de antimicrobianos, geralmente é utilizada a Dose Diária Definida (DDD). Trata-se de uma unidade técnica de medida escolhida pela Organização Mundial de Saúde, para converter dados sobre consumo de drogas, até mesmo de diferentes países, em unidades comparáveis, pois independe de diferenças de preços e preparações. A DDD é definida como a dose média de manutenção da droga, quando usada rotineiramente para sua principal indicação em pacientes adultos durante 24 horas de tratamento, não sendo necessariamente a dosagem recomendada em uma determinada instituição (WHO, 1993). Para Laporte & Tognoni (1989), a DDD foi criada para superar falhas inerentes de outras unidades de medida e possui diversas vantagens, como possibilidade de realização de comparações inter-setoriais, nacionais e internacionais, além da preservação dos resultados quanto a variações de preço e apresentações ao longo do tempo.

Para a adequada utilização da DDD como parâmetro para análise do consumo de drogas diversas, é necessário que sua determinação seja normalizada pelo número de pacientes-dia atendidos. Foi padronizada para este estudo a utilização de DDD normalizada por 100 pacientes-dia (DDDm), de acordo com o proposto por Lawton et al., (2000).

Neste estudo constatamos que, embora a média anual de leitos tenha aumentado em torno de 23% ao longo do período do estudo, a média anual de pacientes-dia atendidos no Hospital São Paulo (HSP) aumentou apenas 8%. Quando

passamos para a análise das enfermarias agrupadas por especialidades, verificamos uma queda estatisticamente significativa no número de pacientes atendidos nas enfermarias Clínicas ($p=0,001$) e Cirúrgicas ($p=0,03$) e aumento nas Unidades de Terapia Intensiva ($p=0,001$). Este fato pode ser explicado pela criação de unidades de terapia intensiva, a partir de 2001, em diversas especialidades médicas do hospital. Quando analisamos os dados do Pronto Socorro, constatamos aumento acentuado no volume de atendimentos entre 1998 a 2001, porém não encontramos explicação plausível para tal fato (Tabela 1).

Ao analisarmos o consumo em DDDm de 27 antimicrobianos verificamos que houve um aumento significativo em 44,4% (12) dos mesmos, dentre os quais destacamos a ceftriaxona, cefepime, imipenem/cilastatina, polimixinas, linezolida, fluconazol, aciclovir além das penicilinas com inibidores de beta-lactamases (ampicilina/sulbactam e piperacilina/tazobactam). Verificamos uma diminuição estatisticamente significativa em 25,9% (7) das drogas analisadas, das quais realçamos a amicacina, cefalotina, cefazolina, ceftazidima e metronidazol. Oito (29,6%) dos antibióticos escolhidos não apresentaram variação significativa ao longo do período do estudo, dentre os quais ressaltamos a anfotericina B, ciprofloxacina, clindamicina, oxacilina e vancomicina (Tabela 4). Observando-se o Gráfico B e tabela 2, chama a atenção uma redução abrupta no consumo dos antimicrobianos selecionados no ano de 2000. Suspeitamos de possível problema na base de dados, pois não se reconhece para a ocasião uma mudança no padrão de atendimento no HSP.

A diminuição no consumo da cefalotina, cefazolina e metronidazol no HSP pode estar associada às ações do Serviço de Racionalização do Uso de Antimicrobianos, principalmente com medidas restritivas e educativas sobre profilaxia cirúrgica. O hospital conta com uma equipe exclusiva para racionalização do uso de alguns antimicrobianos desde 1989.

Em trabalho de mestrado realizado no HSP entre 1995 a 2001 mostrou-se um aumento significativo de consumo do cefepime, vancomicina, ciprofloxacina, imipenem e polimixinas, e uma diminuição significativa da amicacina durante o período do estudo. Em relação a vancomicina e ciprofloxacina verificou-se aumento de consumo até 2001 (Hidalgo, 2003); entretanto, quando re-analisadas neste estudo, constatamos que entre 1995 e 2006 não apresentaram variação significativa de consumo, demonstrando uma contenção ou conscientização na sua prescrição após 2003.

Dentre os antibióticos analisados, os sete que foram de maior utilização durante os 12 anos estudados foram respectivamente: ceftriaxona, cefalotina, clindamicina, vancomicina, amicacina, metronidazol e ciprofloxacina. Destes, a ceftriaxona foi a única droga que apresentou aumento de consumo estatisticamente significativa. Outros estudos também apontam a ceftriaxona como mais utilizado em hospitais (Bamberger & Dahl, 1992; Carling et al., 1999; Oliveira, 2002; Caldeira, 2006).

Analisando-se a variação no consumo das drogas anti-estafilocócicas, verificou-se que as mesmas apresentaram tendência de aumento de utilização ao longo dos anos ($p=0,06$). A clindamicina e a cefalotina, bem como outras cefalosporinas com ação anti-estafilocócicas, não foram considerados nesta análise para não mascarar os resultados, visto que são drogas com importantes indicações terapêuticas que não infecção por estafilococos. A clindamicina é uma boa alternativa para pacientes com alergia à penicilinas, sendo largamente utilizada para o tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas e anaeróbicas. As cefalosporinas, principalmente as de primeira geração são drogas amplamente utilizadas na profilaxia cirúrgica. Reconhecemos, contudo, que esta decisão pode alterar, até certo ponto, a análise do consumo das drogas anti-estafilocócicas no HSP, porém optamos por analisar de forma mais restritiva o consumo destas drogas de forma a garantir maior especificidade para o tratamento de estafilococcias. Destacamos a vancomicina como a principal droga da classificação de anti-estafilocócicas, além de ser a única representante dos glicopeptídeos, já que a teicoplanina praticamente não é utilizada na instituição por razões econômicas, e pelo mesmo motivo o pouco uso da linezolida.

A droga de maior consumo do grupo dos anti-estafilococos foi a vancomicina, seguida pela oxacilina, em todas as unidades de internação (Figuras III a IV). Até 2000 apresentou maior consumo nas unidades clínicas e no PS, sendo que a partir deste ano, seu consumo predominou nas UTIs e Unidades de Pronto Socorro. Podemos atribuir este fato à criação em 2001 de unidades de terapia intensiva em diversas enfermarias. As unidades com maior consumo destes antibióticos, em ordem decrescente, foram: Retaguardas (Pronto Socorro); UTI-Geral, Transplantes, UTI-Clinica Médica (Unidades de Terapia Intensiva); Hematologia, Propedêuticas, (Unidades Clínicas); e, Ortopedia, Neurocirurgia e Cardiocirurgia (Unidades Cirúrgicas). As enfermarias denominadas Retaguardas (I e II) apresentam características especiais, pois são unidades praticamente autônomas dentro da instituição. Recebem pacientes

cirúrgicos e clínicos, além de atenderem temporariamente os pacientes que não dispõem de leito em enfermaria.

O amplo uso da vancomicina tem sido associado ao surgimento de enterococos resistentes à mesma e com a incidência de estafilococos com resistência intermediária à vancomicina (VISA), sendo este já encontrado no Hospital São Paulo (Sader et al., 2001). No entanto, mundialmente, a maior preocupação com o consumo exagerado da vancomicina emergiu quando da identificação dos primeiros casos clínicos de infecção por *Staphylococcus aureus* com resistência plena a glicopeptídeos (CDC, 2002) e também de pneumococos resistentes à vancomicina (Normak et al., 2001). Estas ocorrências ainda não foram detectadas no HSP.

Quanto às drogas destinadas a infecções por microorganismos Gram-negativos, verificamos elevado consumo nas enfermarias: Retaguardas, UTI-PS (Unidades de Pronto Socorro), Transplantes UTI-Geral, UTI-Clinica Médica, UTI-Neurologia (Unidades de Terapia Intensiva), Hematologia, Clínica Médica e Pneumologia (Unidades Clínicas), Urologia, Gastrocirurgia e Neurocirurgia (Unidades Cirúrgicas). Houve um predomínio de utilização de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração para todos os tipos de unidades de internação. Os aminoglicosídeos ocuparam o 2º lugar no consumo deste grupo de drogas até meados de 2002, sendo então ultrapassados pelos carbapenems. Esta substituição deu-se em momentos diferentes para as enfermarias sendo para as Unidades Clínicas e de Terapia Intensiva em 2001, para Pronto Socorro em 2002 e finalmente para as Unidades Cirúrgicas em meados de 2004 (Figuras de III a VI).

Dentre os aminoglicosídeos analisados neste estudo verificou-se o predomínio da amicacina à gentamicina. A diminuição no consumo da amicacina coincide com a introdução no arsenal farmacêutico do cefepime, que apresenta ação contra bactérias Gram-negativas, com menor toxicidade. Alguns autores argumentam que a amicacina possui baixa capacidade intrínseca de induzir resistência, em relação a outros aminoglicosídeos, pois não induz resistência cruzada a outros antimicrobianos e sua nefrotoxicidade pode ser reduzida pelo uso de dose única diária (Blasquez et al., 2000).

Na análise da classe dos carbapenêmicos no HSP (Figura XIII), verificamos uma crescente utilização desta classe de drogas, além do predomínio do imipenem sobre o meropenem. As UTIs prevaleceram na utilização destas drogas a partir de 2002 superando as Unidades de Pronto Socorro. Vários estudos mostram que

o desenvolvimento de resistência aos carbapenêmicos está diretamente relacionado ao uso dessa classe de antimicrobianos, e enfatizam a importância de se preservar a sua utilização, reservando-os para situações onde não haja outros antimicrobianos disponíveis (Troillet et al., 1997).

Neste trabalho, as enfermarias que se destacaram pela maior utilização dos carbapenêmicos foram: UTI-Geral, UTI-Clinica Médica, Transplantes, UTI-Neurologia (Unidades de Terapia Intensiva), Retaguardas, UTI-PS (Pronto atendimento), Hematologia, Pneumologia, Propedêuticas (Unidades Clínicas), a Neurocirurgia destacou-se entre as Unidades Cirúrgicas, seguidas pela Gastrocirurgia e Ortopedia (Figura XIII).

Achados semelhantes foram encontrados em hospital universitário, terciário, do Estado de São Paulo, com características semelhantes ao Hospital São Paulo, onde se observou um exagerado consumo de cefalosporinas de 3ª geração e carbapenens. Ressaltaram que uso inadequado de antibióticos resulta num aumento desnecessário dos custos do tratamento, em menor qualidade do atendimento médico, e maior risco de infecções nosocomiais (Trabasso, 2000).

Dentre as Penicilinas com inibidores de beta-lactamases, participaram deste estudo a Ampicilina/Sulbactam e a Piperacilina/Tazobactam (Fig XIV). O uso da ampicilina/sulbactam iniciou-se no HSP no ano de 1999 e da piperacilina /tazobactam em 2003. Foi predominantemente utilizada a ampicilina/sulbactam, e as duas drogas apresentaram aumento de consumo entre 1999 e 2006. O consumo das mesmas deu-se principalmente nas UTIs (UTI-Geral, UTI-Neurologia, UTI-Clinica Médica) e PS (UTI-PS e Retaguardas). Dentre as unidades clínicas, as enfermarias com maior uso destas drogas foram a Clínica Médica, Infectologia e Pneumologia. As unidades cirúrgicas que se destacaram pelo consumo deste grupo de antibióticos foram a Ortopedia, Neurocirurgia e Gastrocirurgia. Podemos observar uma tendência de maior utilização de penicilinas com inibidor de beta-lactamases, superando a utilização dos aminoglicosídeos e das polimixinas nas unidades de terapia intensiva (Figura V).

A ampicilina/sulbactam não atua contra *Pseudomonas aeruginosa* e algumas enterobactérias, entretanto se mostra muito útil no tratamento de infecção causada pelo *Acinetobacter baumannii*. Gales e colaboradores (1996) pesquisaram a sensibilidade de 212 isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* de dois grandes hospitais de São Paulo, observando que 79% eram sensíveis ao imipenem e 88% sensíveis a Ampicilina/Sulbactam. A Piperacilina/Tazobactam é o mais novo inibidor de

beta-lactamase disponível no arsenal farmacêutico, possui amplo espectro, com atividade importante contra *Pseudomonas aeruginosa* e enterobacterias. Esta associação tem sido bastante utilizada nos últimos anos, em função da crescente emergência de cepas de *Klebsiella* spp. e de *Escherichia coli* produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL).

A introdução de penicilinas com inibidores de β -lactamases e cefalosporinas de 4ª geração provavelmente contribuiu para a contenção no uso dos carbapenêmicos no HSP. Num estudo de intervenção realizado por Jukemura e colaboradores (2007), na UTI-Geral do Hospital São Paulo, concluiu-se que a substituição de cefalosporinas de 3ª geração por piperacilina/tazobactam foi eficaz na redução da incidência de cepas produtoras de ESBL, semelhantemente ao observado em outros estudos (Piroth et al, 1998; Rebeck et al 2000).

Ao analisarmos especificamente a classe das cefalosporinas, verificou-se que houve uma maior utilização das cefalosporinas de 3ª geração por todo o período estudado, sendo determinante o consumo da ceftriaxona. As cefalosporinas constituem um grupo de antibióticos que apresentam um amplo espectro de ação, fato que, aliado à baixa incidência de reações adversas, predispõe a um elevado consumo, por vezes abusivo, destas drogas (Mandell et al.,2000). Cabe destacar que, já em 1976, as cefalosporinas foram consideradas como o grupo de antibióticos com pior padrão de prescrição em 19 hospitais americanos (Craig et al.,1978). No nosso estudo, a Classe das Cefalosporinas foi mais utilizada nas unidades de Pronto Socorro, seguidas pelas Unidades Clínicas, de Terapia Intensiva e Cirúrgica que apresentaram consumo semelhante (Fig. XI-B). Entretanto dentre as unidades cirúrgicas, a Ortopedia prevaleceu na utilização destas drogas.

Um estudo realizado em Unidades de Terapia Intensiva de vários hospitais das cidades de São Paulo e Florianópolis, entre julho de 1998 e junho de 1999, relacionou a ocorrência de cepas Gram negativas produtoras de ESBL com as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (Mendes et al., 2000).

Fukatsu e cols. observaram que, de 1982 a 1990, as cefalosporinas de terceira geração eram freqüentemente administradas para profilaxia cirúrgica num hospital-escola no Japão. Como resultado, a taxa de isolados de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) dos sítios infectado aumentou, quando foi reduzido o uso da terceira geração das cefalosporinas as taxas de MRSA também diminuíram (1997).

A ceftazidima foi a única cefalosporina de 3ª geração com diminuição de consumo estatisticamente significativa, no período analisado, deste estudo. O controle adequado do uso desta cefalosporina é importante, pois estudos mostram que restrição no uso da ceftazidima leva à prevenção do aparecimento de bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (Rice et al., 1996). A queda no consumo da ceftazidima está provavelmente associada à introdução do cefepime no tratamento da neutropenia febril e ao aumento da prevalência dos bacilos Gram negativos produtores de ESBL na instituição (Gales, 1997).

No HSP, a ceftriaxona é amplamente utilizada na terapia empírica sendo, recentemente, parcialmente substituída pela cefepime, com maior cobertura para microorganismos Gram-negativos. O consumo das cefalosporinas de 4ª geração ultrapassou o das de 1ª geração a partir de 2001 (Figura XI). Cabe ressaltar que a cefepime foi inicialmente utilizada no HSP, a partir de meados de 1998. Apesar do Serviço de Racionalização do Uso de Antimicrobianos cercearem o consumo destas drogas verifica-se que houve aumento da utilização das cefalosporinas ao longo dos anos do estudo. A ceftriaxona teve seu uso restrito pela comissão até 2001, sendo a partir deste ano sua prescrição liberada sem necessidade de preenchimento da ficha de solicitação da mesma. Este fato pode justificar aumento significativo no consumo desta droga neste estudo, pois através da análise realizada no nosso meio entre 1995 a 2001 esta droga apresentou diminuição não significativa de utilização (Hidalgo, 2003).

Dados semelhantes foram descritos em um hospital no Amazonas, onde foi observado que a ceftriaxona foi o antibiótico mais prescrito no estudo, constando em 23% das prescrições sendo, entretanto, 28% das prescrições consideradas inadequadas. Concluíram pelos dados levantados, que medidas deveriam ser implantadas para o melhoramento e racionalização do uso de antimicrobianos na instituição, principalmente através de elaboração de protocolos e restrição de antimicrobianos (Correa & Santos, 2005).

O fluconazol e anfotericina B foram as drogas antifúngicas analisadas neste estudo. Até o ano de 2000 prevaleceu o consumo da Anfotericina B sendo então suplantada pelo Fluconazol (Figura IX-A). O fluconazol apresentou um crescente consumo durante o período do estudo. Desde a década de cinquenta a anfotericina B é utilizada como droga padrão ouro no tratamento das infecções fúngicas

invasivas, porém seus efeitos adversos como insuficiência renal, hipocalcemia e anemia são fatores limitantes para o seu uso. O fluconazol disponível para uso clínico desde 1990 possui ação comparável à da anfotericina B, principalmente contra leveduras, com melhor facilidade posológica e menores efeitos adversos.

Houve um predomínio de utilização dos antifúngicos no HSP, nas unidades de terapia intensivas e unidades clínicas (Figura IX-B). As enfermarias que apresentaram maior consumo de antifúngicos foram: Transplantes, UTI-Clinica Médica e UTI-Geral (Unidades de Terapia Intensiva), Hematologia, Infectologia, Propedêuticas (Unidades Clínicas), Retaguardas, UTI-PS (Pronto Socorro), Gastrocirurgia e Neurocirurgia (Unidades Cirúrgicas). As infecções fúngicas têm se manifestado com elevada prevalência quando consideramos as infecções sistêmicas em indivíduos internados em unidade de terapia intensiva, independente do seu status imunológico. A utilização de antimicrobianos de amplo espectro de ação por tempo prolongado atrelado ao uso de dispositivos invasivos para diagnóstico e tratamento, tem determinado o crescente aumento de casos de infecção fúngica sistêmica, com elevada morbidade e mortalidade em unidades de terapia intensiva (Lumbreras et al.,2003).

Atualmente, está indicado o tratamento empírico com antifúngico em pacientes com neutropenia e febre de origem desconhecida e não-neutropênicos colonizados com *Candida* spp, com fatores de risco para candidemia (Lumbreras et al.,2003). O uso de antifúngicos também vem aumentando em decorrência das doenças imunossupressoras, como câncer, transplantes e AIDS/SIDA, tornando estes pacientes mais susceptíveis a infecções fúngicas (Wey, 1989).

Alguns antimicrobianos de interesse para o estudo foram selecionados em um grupo denominado Outros Antibióticos. Dentro deste grupo houve um maior consumo de clindamicina, metronidazol, e ciprofloxacina (Fig. X-A). A azitromicina foi o único macrolídeo participante do estudo, com o menor consumo neste grupo de drogas.

As unidades de pronto atendimento destacaram-se pela utilização deste grupo de antibióticos (Fig. X-B). As enfermarias que tiveram maior consumo foram: Retaguardas (PS), Infectologia e Clínica Médica (unidades clínicas), Transplantes, UTI-Infectologia e UTI-Clinica Médica (unidades críticas) a Urologia teve maior utilização destes antibióticos até meados de 2000 sendo superada, a partir deste ano pela Gastrocirurgia (unidades cirúrgicas).

A ciprofloxacina foi a única quinolona analisada neste estudo, apresentou um consumo elevado entre os anos de 1995 a 2002, porém a partir deste ano houve queda importante na prescrição desta droga. Num estudo realizado no HSP entre 1995 e 2001 sobre consumo de antimicrobianos, a ciprofloxacina ocupou o 3º lugar dentre os antibióticos mais utilizados, apresentando aumento estatisticamente significativo no período (Hidalgo, 2003), entretanto verificamos, nesta análise entre 1995 e 2006, que não houve variação no consumo.

As Unidades de Pronto Socorro foram as que apresentaram a maior utilização da ciprofloxacina (Fig.XV-B). Entre as Unidades Clínicas, as de maior utilização da ciprofloxacina foram as Propedêuticas e Infectologia. A única enfermaria das Unidades Críticas que se destacou na utilização desta droga foi a de Transplantes. A Urologia foi a enfermaria que mais utilizou esta quinolona até o ano de 1999, sendo então superada pela Ortopedia.

No agrupamento realizado para este estudo com as diversas unidades de internação verificamos que, na maioria das vezes algumas enfermarias se sobressaíram com elevado consumo das diversas drogas analisadas. Dentre as Unidades Clínicas prevaleceram as enfermarias de Propedêutica, Hematologia e Infectologia, fato este esperado, sendo que a clínica médica possui maior número de leitos disponíveis (33 leitos em 2006) e pela patologia dos pacientes internados nestes setores. Nas Unidades de Pronto Atendimento foram as Retaguardas e a UTI-PS, já discutidas anteriormente pelo padrão de pacientes atendidos nestes setores do HSP, nem sempre caracterizado pelo atendimento de emergência.

As enfermarias de Transplantes, UTI-Geral, UTI-Clínica Médica foram as que apareceram com maior frequência na utilização dos antimicrobianos entre as Unidades Críticas. O elevado consumo de antimicrobianos nas UTIs reflete a gravidade dos pacientes. Nas unidades de Terapia Intensiva medidas restritivas de utilização contribuem muito pouco, devido à gravidade dos pacientes e à elevada utilização de procedimentos invasivos. Entre as Unidades Cirúrgicas, as que predominaram pelo consumo dos diversos grupos analisados foram: Gastrocirurgia, Ortopedia, Urologia, Neurocirurgia. Nas unidades de Transplantes justifica-se a elevada utilização de antimicrobianos para tratar processos infecciosos devido à imunossupressão e evitar rejeição do órgão transplantado.

Unidades Clínicas, Cirúrgicas e de Pronto Socorro são enfermarias onde se torna importante medidas restritivas e desenvolvimento de protocolos para

utilização dos antimicrobianos, onde o uso inadequado dos mesmos é mais presente. Freitas e colaboradores demonstraram a importância das medidas de controle e do uso racional de antimicrobianos em pacientes cirúrgicos, ressaltando a dose, vias e intervalos de administração, tempo e o momento do início da profilaxia num hospital de grande porte de São Paulo (2005). No nosso estudo pudemos constatar através da Figura VI o predomínio de utilização das cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e vancomicina nas unidades cirúrgicas.

Em um hospital universitário de Porto Alegre, com 690 leitos, avaliou-se consumo de antimicrobianos de pacientes internados no período de 1990 a 1996. Verificou-se que houve um aumento de 83,8 DDD por 100 pacientes-dia em 1990 para 124,6 DDD por 100 pacientes-dia em 1996 (Castro et al.,2002). Os autores referem que novas alternativas terapêuticas e intervenções específicas devam ser implantadas nas diversas enfermarias, para diminuição do consumo destas drogas (Castro et al.,2002).

Podemos verificar através da tabela 3 que quando consideramos o consumo total de antimicrobianos analisados, ou seja, os antibacterianos, antifúngicos e antivirais neste caso representado apenas pelo aciclovir, as unidades de terapia intensiva foram as que tiveram maior consumo seguida pelo pronto socorro, unidades clínicas e cirúrgicas. Se considerarmos apenas os agentes antibacterianos o pronto socorro lidera na utilização destas drogas. Fato este já discutido na análise dos antifúngicos com elevado consumo desta classe de drogas nas unidades de terapia intensiva.

Muitas vezes o uso de antimicrobianos inicia-se na emergência, e quando os pacientes são internados a prescrição inicial é mantida, portanto a conduta inadequada nestes setores pode levar à pressão seletiva e uma colonização precoce. O desenvolvimento de protocolos para uma adequada antibioticoterapia conteria o elevado consumo nestes setores bem como o desenvolvimento da resistência bacteriana.

Trabasso em um hospital público de ensino, após adotar medidas intervencionistas, como uso de protocolos terapêuticos para a equipe médica e a solicitação de antibióticos para profilaxia cirúrgica através de formulários, observou redução no consumo de cefazolina, ceftriaxona e ceftazidima de modo significativo, detectando também a redução na prevalência de bacilos gram negativos multirresistentes na instituição (2000).

Um monitoramento de consumo de antimicrobianos, contando com um suporte laboratorial, poderia restringir ou pelo menos conter parcialmente um dos maiores problemas mundiais da atualidade que é a resistência bacteriana a vários antimicrobianos. Contudo, paradoxalmente em decorrência do aumento da resistência bacteriana ou de seu temor por parte do corpo clínico das instituições, utilizam-se cada vez mais antimicrobianos de amplo espectro e mais recentemente lançados no mercado, de forma empírica e muitas vezes desnecessária, promovendo uma elevação nos custos hospitalares e, possivelmente, contribuindo para o aumento da resistência bacteriana.

O conhecimento dos dados de consumo dos antimicrobianos de cada enfermaria poderia servir para implantação de medidas intervencionistas, visando à redução na utilização dos mesmos e à contenção da microbiota resistente hospitalar.

O surgimento de resistência antimicrobiana é um problema complexo comandado por inúmeros fatores interligados, entre eles o maior uso e a má utilização de agentes antimicrobianos, especialmente cefalosporinas de espectro ampliado. A resistência ocorre por mutação ou pela aquisição de material genético que codifica a resistência e é favorecido pelo uso elevado de antibióticos na prática clínica, além das grandes quantidades empregadas na agricultura, na piscicultura e nas diversas culturas de animais, o que pode gerar um ambiente favorável ao surgimento de organismos resistentes (File, 1999).

A utilização de antimicrobianos de amplo espectro é muitas vezes necessária sendo introduzido de maneira empírica, isto é, antes da identificação do microorganismo e de seu perfil de sensibilidade. A incidência das infecções nosocomiais da corrente sanguínea aumentou de forma significativa nas últimas décadas e esse fato tem sido atribuído especialmente à maior sobrevivência dos pacientes com doenças graves, e ao aumento de população idosos e de imunossuprimidos (Pittet & Wenzel, 1994; Wenzel & Edmond, 2001). A presença de microorganismos na corrente sanguínea é quadro infeccioso grave, pois representa a falência do hospedeiro em conter uma infecção, sendo importante causa de morbi-mortalidade.

A análise do percentual de resistência de alguns patógenos isolados nas hemoculturas no período de 2000 a 2006, realizada neste estudo, teve como principal objetivo estudar possível correlação entre a frequência de resistência de microorganismos selecionados com o consumo dos antimicrobianos do HSP. Foram analisadas 8061 cepas de microorganismos isolados de infecções de corrente

sanguínea, sendo 63,3% (n=5099) correspondentes a agentes Gram-positivos e 36,7% (n=2962) a Gram-negativos. Estudo realizado no HSP em 1998 verificou um predomínio dos cocos Gram-positivos sobre bacilos Gram-negativos como causa das infecções da corrente sanguínea e um aumento por leveduras (Darrigo, 1998).

Dentre os patógenos Gram-positivos selecionados das hemoculturas nos sete anos do estudo, predominaram os *Staphylococcus coagulase negativa* 58,7% (2993), seguidos por *Staphylococcus aureus* 29,7% (1514), *Enterococcus* spp. 6,5% (332) e *Streptococcus pneumoniae* 5,1% (260).

O estudo Antimicrobial Resistance Surveillance Program (SENTRY) inclui dados de vários países da América Latina, dentre eles o Brasil. Mostrou, em análise de hemoculturas realizada em 4 centros médicos brasileiros no período de 2001 a 2006, que foram isolados predominantemente os agentes Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (23,7%) e *Staphylococcus coagulase negativo* (15,6%) (Silva et al., 2007). Esses dados diferem dos apresentados neste trabalho principalmente nos isolados de estafilococos coagulase negativa.

Nosso estudo mostrou queda no percentual de resistência dos *Staphylococcus aureus* para a ciprofloxacina e gentamicina. A taxa de resistência para a oxacilina no HSP para este patógeno (ORSA) manteve-se em torno 40% (Tabela 5).

Para o *Staphylococcus coagulase negativo* observamos que houve uma diminuição estatisticamente significativa no percentual de resistência para ciprofloxacina, gentamicina e rifampicina, provavelmente associado a diminuição na utilização destas drogas no HSP, ao longo do período estudado. Houve aumento deste percentual para a clindamicina e oxacilina, embora esta última não tenha sido significativa estatisticamente. O percentual de resistência da oxacilina aumentou para 80% nos anos de 2005 e 2006, sendo que não encontramos explicação plausível para este fato na variação do consumo de antimicrobianos no HSP para o mesmo período.

Nos últimos anos, uma das bactérias que tem trazido maior preocupação nos hospitais é o enterococo resistente à vancomicina (VRE). Por outro lado, muitas vezes os casos de VREs têm sido mais colonizantes do que causadores de infecção. Na América Latina, incluindo o Brasil, os enterococos mais comuns são os *Enterococcus faecalis* (Mutnick et al., 2003). Neste estudo, verificamos uma diminuição estatisticamente significativa na resistência dos *Enterococcus* spp. para a gentamicina e, em relação à vancomicina, o percentual de resistência variou entre 10% e 40% no período estudado sem tendência definida no período. Os enterococos são agentes

etiológicos de bacteriemias primárias (infecção da corrente sanguínea), infecções urinárias e infecções de sítio cirúrgico (sobretudo infecções intra-abdominais). Na maioria das infecções enterocócicas, o antibiótico de escolha é a ampicilina, para a qual demonstramos neste estudo até 27% de resistência no ano de 2006 (Tabela 7).

Esta variação no percentual de resistência, verificado para a ampicilina e vancomicina, não encontra respaldo no consumo dos antimicrobianos analisados, e pode corresponder apenas à variação atribuível ao acaso, dado o pequeno número de cepas analisados por ano. Outra hipótese para justificar a variação na resistência à ampicilina seria a alteração na proporção de *Enterococcus faecium* no total de *Enterococcus* spp. isolados. Contudo, esta informação não está disponível no banco de dados utilizado. Atualmente a linezolida é o antibiótico de escolha para o tratamento das infecções causadas por enterococos multirresistentes (Ballow et al., 2002). Limitar o uso de vancomicina para infecções por estafilococos resistentes à oxacilina e a pacientes infectados por enterococos alérgicos à penicilina, sem outra opção terapêutica, são medidas efetivas para controlar o surgimento ou minimizar a presença dos enterococos resistentes à vancomicina (Velasco et al., 2005).

Não foi verificada correlação estatisticamente significativa entre o consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana dos agentes Gram-positivos isolados nas hemoculturas no período de 2000 a 2006. Ressaltamos que as correlações mencionadas acima foram analisadas apenas para os antimicrobianos estudados neste trabalho que constassem dos antibiogramas dos agentes anteriormente descritos. Podemos ainda ressaltar que a diminuição da resistência dos *Staphylococcus aureus* e dos *Staphylococcus coagulase negativa* à ciprofloxacina pode estar atrelado à diminuição no consumo desta droga ($p=0,01$) no Hospital São Paulo entre 2001 e 2006.

Dentre as bactérias Gram-negativas selecionadas houve um predomínio de: *Pseudomonas aeruginosa* (24%), *Escherichia coli* (18,1%), *Enterobacter* spp. (16,9%), *Klebsiella pneumoniae* (16,4%), *Acinetobacter baumannii* (11,7%), Cepas produtoras de ESBL (8,5%) e *Serratia* spp. (4,3%).

Resultados do SENTRY mostram que, em hospitais brasileiros no período de 2001 a 2006, foram isolados os seguintes agentes Gram-negativos: 11,9% *Escherichia coli*, 9,9% *Klebsiella pneumoniae*, 7,9% *Pseudomonas aeruginosa* e 4,8% *Acinetobacter baumannii* (Silva et al., 2007).

No nosso estudo não verificamos variação no percentual de resistência das *Pseudomonas aeruginosa* que se mantiveram em torno de 50% para todos os antibióticos testados no período estudado, à exceção da piperacilina/tazobactam (Tabela 13). Silva e colaboradores (2007) analisando cepas de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em 4 grandes centros médicos brasileiros, inclusive de São Paulo, de hemoculturas no período entre 2001 e 2006, encontraram porcentagem de resistência aos antibióticos testados, para hospitais de São Paulo, semelhantes ao deste estudo.

Na América Latina, *Pseudomonas aeruginosa* apresenta altos índices de resistência antimicrobiana e o perfil de sensibilidade no HSP é preocupante. Dados do programa SENTRY indicam 34% de resistência à ceftazidima e 20% ao meropenem para a América Latina (Fritsche et al. 2005). No nosso estudo nos isolados de hemoculturas obtivemos 55% resistência a ceftazidima e 51% ao meropenem no ano de 2006. Messadi e colaboradores mostraram associação entre o consumo de ceftazidima e amicacina com aumento de resistência para *Pseudomonas aeruginosa* (Messadi et al, 2008).

Para as *Escherichia coli* verificamos um aumento na resistência para a ciprofloxacina ao longo dos sete anos do estudo, entretanto não houve correlação com o seu consumo no período avaliado. Hsueh et al., numa análise de consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana do agente *Escherichia coli* encontrou correlação positiva com a ciprofloxacina (2005).

Quando avaliamos *Enterobacter* spp. constatamos um aumento na resistência bacteriana para a ceftriaxona, ceftazidima e cefepime ao longo dos anos. Houve correlação positiva e significativa entre o aumento do consumo da ceftriaxona e cefepime com o aumento da resistência bacteriana a esses antibióticos. Contudo, observou-se uma relação inversa, e igualmente significativa, entre o consumo da ceftazidima e a resistência a este antimicrobiano. Esse fato, aparentemente paradoxal, pode ser explicado quando se observa a variação temporal do uso da ceftazidima e da evolução da resistência. Assim, nos primeiros anos analisados verificou-se um elevado consumo da droga associado à baixa resistência à mesma, relação que se inverteu a partir de 2002 com aumento de resistência associando-se à redução no consumo da droga.

Para as *Klebsiella pneumoniae* verificamos um aumento significativo na resistência bacteriana para todas cefalosporinas e ciprofloxacina durante o período

analisado. Entretanto, houve correlação positiva e significativa entre o aumento de consumo e resistência bacteriana apenas para a ceftriaxona e cefepime. Para a cefalotina e ceftazidima verificamos o mesmo comportamento, aparentemente paradoxal, descrito acima para *Enterobacter* spp na relação entre o consumo de ceftazidima e percentual de resistência observado. Novamente a variação temporal da resistência e do consumo das drogas parece prover explicação plausível para o fato. Estudo realizado num hospital em Taiwan analisando o consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana, durante 13 anos, encontrou correlação entre o aumento de consumo da ciprofloxacina e cefepime com aumento de resistência bacteriana das *Klebsiella pneumoniae* isoladas (Hsueh et al.,2005).

Para os *Acinetobacter baumannii* não encontramos correlação entre o percentual de resistência aos antibióticos testados nas hemoculturas com o consumo dos mesmos. Entretanto, a resistência bacteriana deste patógeno manteve-se acima de 70% para praticamente todos antibióticos testados ao longo de todo período estudado. Achados coincidentes de Rossi e colaboradores posicionam-se sobre o grupo acinetobacter que representa hoje um dilema terapêutico em diferentes instituições minimizando as opções entre as diferentes classes de antibióticos (2005).

Estudos similares considerando os *Acinetobacter baumannii* apresentaram correlação significativa entre o consumo da piperacilina/tazobactam e meropenem com o aumento de resistência bacteriana a estas drogas. Esse estudo foi realizado em hospital universitário de Taiwan entre os anos de 1991 a 2003. Entretanto, também encontraram diminuição de consumo da ceftazidima e aumento de resistência bacteriana deste patógeno a esta droga (Hsueh et al.,2005). Estudo de monitorização de resistência bacteriana ao longo de 4 anos, em UTIs para os *Acinetobacter baumannii*, verificaram que foi estatisticamente significativo o aumento de resistência principalmente para meropenem e imipenem que mantinha 2% e 6% de resistência respectivamente em 2003 passando para 35% e 40% em 2006, alertando a equipe médica do hospital na conscientização e controle na prescrição de antimicrobianos (Aliskan et al.,2008).

Analisando-se as cepas produtoras de ESBL verificou-se aumento da resistência para a ceftriaxona e tendência de aumento para cefepime ($p=0,06$), e uma diminuição na resistência à gentamicina ($p=0,01$), entre 2000 e 2006. Não foi possível através dos dados obtidos a diferenciação das cepas produtoras de ESBL, se

eram de *Klebsiella* spp. ou *Escherichia coli*, enterobacterias selecionadas neste estudo que poderiam ser produtoras de beta-lactamases de espectro estendido.

Ainda em relação às cepas produtoras de ESBL verificou-se no nosso estudo o mesmo comportamento paradoxal entre o consumo de piperacilina/tazobactam e a evolução de resistência (Fig XXVI). Essa incoerência de resultados pode, talvez, ser justificada pela escassez de dados já que esta droga só começou a ser utilizada no Hospital São Paulo a partir de 2002. Mendes e colaboradores verificaram para as *Klebsiella* spp. produtoras de ESBL, que a sensibilidade para carbapenêmicos e ciprofloxacina foi estável ao longo dos anos, enquanto que para piperacilina-tazobactam houve decréscimo de sensibilidade de 86% para 61% ($p < 0,0001$), colocando em dúvida o uso deste antimicrobiano frente a isolados com fenótipo de produção de ESBL .

O elevado consumo das cefalosporinas, em especial as de terceira geração, foi encontrado em diversos estudos, e esse uso intensivo, tem implicado no desenvolvimento de resistência por beta-lactamases de espectro estendido em *Klebsiella* spp. e *Escherichia coli*, (Blasquez et al., 2000); e por múltiplos mecanismos em *Pseudomonas aeruginosa*,(Lee et al.,1999) e *Acinetobacter* spp (Manikal et al.,2000).

Em resumo, a análise detalhada do consumo de antimicrobianos realizada em hospital universitário de grande porte, associada à evolução de resistência de microorganismos selecionados isolados de hemoculturas, contribuiu para a demonstração de diferentes padrões de consumo dos diversos antimicrobianos entre as várias especialidades médicas analisadas; para a verificação de tendências temporais no consumo dos antimicrobianos analisados; e, para a verificação de possíveis correlações entre o consumo de antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência bacteriana.

Um estudo realizado em Taiwan entre 1991 a 2003 demonstrou que a informação sobre a variação do consumo dos antimicrobianos, quando reportada ao corpo clínico, melhora a prescrição médica e auxilia em medidas efetivas no controle de infecção e da ocorrência da resistência bacteriana (Hsueh et al., 2005).

O estudo da utilização dos antimicrobianos tem como objetivo quantificar a situação atual e determinar o perfil temporal de uso, identificando tendências, compatibilizando com a evolução farmacoterapêutica e sua correlação com o perfil de sensibilidade dos microorganismos isolados na instituição. Além do que, o

conhecimento do consumo dos antimicrobianos, que representam um elevado valor financeiro no orçamento dos hospitais, pode subsidiar decisões administrativas que influenciam nas opções terapêuticas.

O Hospital São Paulo tem caráter público, possui convênio com o Sistema Único de Saúde e tem valores por procedimentos clínicos e cirúrgicos reembolsados abaixo do preço de Mercado. É uma entidade pública que apresenta diversas dificuldades na obtenção de medicamentos de forma regular; a falta freqüente de antimicrobianos provoca interrupção de esquemas terapêuticos dificultando a aderência aos guias de orientação e profilaxia; induzindo a utilização de antimicrobianos que não seriam os de primeira escolha; e, ocasionando o descrédito no Programa de Racionalização e prejuízos ao hospital e principalmente ao paciente.

Assim, a implantação em nosso meio de procedimento de análise sistemática do consumo de antimicrobianos na rotina das atividades das comissões de epidemiologia hospitalar (ou dos grupos de racionalização do uso de antimicrobianos), permitiria grande avanço na compreensão dos fatores que levam à sua prescrição, controle mais efetivo de sua utilização abusiva e, eventualmente, prevenção na disseminação de cepas resistentes no ambiente hospitalar.

7. CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

1. O número de pacientes-dia atendidos no HSP aumentou 8% entre 1995 e 2006. Houve uma queda estatisticamente significativa no número de pacientes-dia atendidos nas enfermarias clínicas e cirúrgicas, com um aumento correspondente nas unidades de terapia intensiva.
2. O consumo dos antimicrobianos no Hospital São Paulo foi elevado durante os anos analisados mantendo 85,8 DDDm por 100 Pacientes-dia.
3. Dos 27 antimicrobianos analisados, 12 (44,4%) apresentaram aumento de consumo, enquanto 7 (25,9%) mostraram diminuição do mesmo, durante os anos de 1995 a 2006. Os 7 antibióticos de maior consumo durante o estudo foram respectivamente: Ceftriaxona, Cefalotina, Clindamicina, Vancomicina, Amicacina, Metronidazol e Ciprofloxacina. Destes, apenas a ceftriaxona mostrou aumento estatisticamente significativo no consumo.
4. A Vancomicina foi a droga anti-estafilocócica mais consumida em todas as enfermarias analisadas.
5. Dentre as Cefalosporinas, apenas as de 1ª geração e a Ceftazidima apresentaram diminuição significativa de consumo no período.
6. As Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração foram as mais consumidas entre as drogas para Gram-negativos no período do estudo. Os Aminoglicosídeos ocuparam o 2º lugar até 2003, quando foram suplantados pelos Carbapenêmicos.
7. Dentre as drogas antifúngicas analisadas, apenas o Fluconazol apresentou aumento de consumo no período, passando a ser mais utilizado que a Anfotericina B a partir de 2001.
8. As enfermarias com maior consumo dos antimicrobianos foram em ordem decrescente: a) Unidades de Terapia Intensiva: Transplantes, UTI-Geral, UTI - Clínica Médica; b) Unidades do Pronto Socorro: Retaguardas, UTI-PS e Maca; c) Unidades Clínicas: Hematologia, Propedêuticas, Infectologia d) Unidades Cirúrgicas: Gastrocirurgia, Ortopedia e Urologia.

9. As Unidades Cirúrgicas apresentaram aumento significativo no consumo durante os anos estudados embora tenham apresentado uma diminuição no número de pacientes-dia atendidos nesta especialidade.
10. Entre os patógenos Gram-positivos analisados não apresentaram correlação estatisticamente significativa entre o consumo de antimicrobianos e o percentual de resistência dos agentes selecionados.
11. Para *Enterobacter* spp. demonstrou-se correlação positiva entre o consumo de ceftriaxona e cefepime e o percentual de resistência bacteriana. Por outro lado, demonstrou-se correlação negativa para a ceftazidima, possivelmente decorrente do progressivo decréscimo da utilização da droga, à medida que a resistência à mesma aumentava.
12. Verificamos correlação positiva entre o aumento no consumo de Ceftriaxona e Cefepime com o aumento no percentual de resistência das cepas de *Klebsiella pneumoniae* e o mesmo resultado paradoxal com relação à ceftazidima e cefalotina.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aliskan H, Colakoglu S, Turunç T, Demiroglu YZ, Erdogan F, Akin S, Arsian H. Four years monitorization of antibiotic sensitivity rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care unit and inpatient clinics. *Mikrobiyol Bul.* 2008 Apr;42(2):321-9.
2. Ballow CH, Biedenbach DJ, Rossi F, Jones RN; LA-ZAPS Study Group. Multicenter assessment of the linezolid spectrum and activity using the disk diffusion and Etest methods: report of the Zyvox ® antimicrobial potency study in Latin America (LA-ZAPS). *Braz J Infect Dis* 2002 Jun;6(3):100-9
3. Bamberger DM, Dahl SL. Impact of voluntary VS enforced compliance of third-generation cephalosporin use in a teaching hospital. *Arch Intern Med* 1992; 152:554-557.
4. Blasquez J, Morosini MI, Negri MC, Baquero F. Selection of naturally occurring extended-spectrum TEM beta-lactamase variants by fluctuating beta-lactam pressure. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2182-4.
5. Busto J., Vesco E., Tossello C et al. Alarming baseline rates of nosocomial infections and surgical prophylaxis errors in a small teaching hospital from Argentina. *Infect Control Hosp. Epidemiology* 2001;22:264-5.
6. Brasil / Ministério da Saúde. Portaria 3.916 de 30 outubro de 1998. Diário Oficial da Republica Federativa do Brasil. Disponível em: <http:// www.saude.gov.br>.
7. Brasil / Ministério da Saúde. Portaria 930, Brasília, 27 agosto de 1992. MS- Composição das Comissões Controle de Infecção Hospitalar/1992 (Diário Oficial da União 1992, Set 4).
8. Caldeira LF. Análise do Perfil de Consumo de Antimicrobianos em um Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Tese apresentada pela UNIFESP- Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de mestre em Ciências - 2006
9. Caldeira, L; Teixeira, I; Vieira, I; Marques, FB; Santiago, L; Rodrigues, V. INFARMED- Observatório do Medicamentos e Produtos de Saúde- Projeto Piloto de Monitorização do Consumo de Antibióticos em Meio Hospitalar- Portugal –junho 2005.
10. Carling PC, Fung T, Coldiron JS. Parenteral antibiotic use in acute care hospitals: A standardized analysis of fourteen institutions. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1189-1196.
11. Castro, MS; Pilger D.; Ferreira, MBC; Kopittke L.; Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. *Rev. Saude Publica*, 2002 36(5):553-558.
12. Centers for Diseases Control. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States 2002. *MMWR* 2002;51:565-7 – Pennsylvania, 2002. *MMWR*2002;51:902.

13. Coignard B, Siegel JD, Weinstein Ram Sohn AH, Sinkowitz-Cochram RL, Jarvis WR. Reality check: how should we control antimicrobial use? Current practices and controversies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000. Dec; 21(12):792-795
14. Coleman RW, Rodondi LC, Kaubisch S et al. Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: experience at the Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med* 90:439-444, 1991.
15. Cordeiro, BC.; Leite, SN. O farmacêutico na atenção à saúde. Itajaí: Ed.Univale, 2005, 189p.
16. Correa TM, Santos MC – Avaliação do uso de antimicrobianos em uma unidade de referencia para doenças infecciosas e parasitárias – Fundação de Medicina Tropical do Amazonas- UEA- Manaus – 2005.
17. Craig WA, Uman SJ, Shaw WR, Ramgopal V, Eagan LL, Leopold T. Hospital use of antimicrobial drugs. Survey at 19 hospitals and results of antimicrobial control program. *Ann Intern Med* 1978;89:793-5.
18. Cunha BA. Antibiotic resistance- control strategies. *Crit Care Clinics* 14(2):309-27;1998
19. Darrigo, Lucas E. Tese Mestrado- Infecção da corrente sanguínea em pacientes idosos: características clínicas e análise de fatores de risco associados ao óbito; 1998.
20. Fernandes AT, Fernandes MOV, Filho NR. Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde. São Paulo, Editora Atheneu, 2000.
21. File TM Jr. Overview of resistance in the 1990s. *Chest*. 1999;115 (3 suppl):3S-8S.
22. Flaherby, JP; Weinstein, RA. Nosocomial infection caused by antibiotic resistance organisms in the intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 17:236-248, 1996.
23. Freitas FHA, Ferreira Filho H, Jukemura EM, Proença FO, Furtado JJD- Avaliação do uso de antimicrobianos em unidades cirúrgicas do Hospital Heliópolis- São Paulo- SP- 2005
24. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. *Clin. Infect, Dis*. 2001;32:108-115.
25. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001. April Supplement; 29(4):N64-N68
26. Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005;41 (Suppl 4):S276-278
27. Fukatsu K, Saito H, Matsuda T, Ikeda S, Furukawa S, Muto T. Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus and on the incidence of wound infection. Arch Surg. 1997;132:1320-1325.
28. Gales AC, Sader HS, Sinto S, Santos OP, Mendes CM. In vitro activity of ampicillin-sulbactam against clinical multiresistant Acinetobacter baumannii isolates. J Chemother 1996; 8: 416-419.
 29. Gales AC. Prevalência, sensibilidade a antimicrobianos e tipagem molecular de amostras de Klebsiella pneumoniae produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (tese). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.
 30. Gaynes R- Antibiotic resistance in ICUs: a multifaced problem requiring a multifaceted solution. Infect Control Hosp Epidemiol ,16:328-330, 1995.
 31. Gossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M; ESAC Project Group - Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study, Lancet 365(2005) 579-587.
 32. Grinbaum,RS. Uso profilático de antibióticos em cirurgia. In: Infecção Hospitalar e suas interfaces com a saúde. Vol 1, 2000.
 33. Hidalgo SR. Análise do Perfil de Consumo de Antimicrobianos em um Hospital de Ensino de São Paulo – Tese apresentada pela UNIFESP- Escola Paulista de Medicina para obtenção do Título de Mestre em Ciências - 2003.
 34. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. Int J Antimicrob Agents, 2005 Dec;26(6):463-72.Epub 2005 Nov 8..
 35. John,JF; Rice,LB. The microbial genetics of antibiotic cycling. Infect Control Hosp Epidemiol, 21 (1): S22-S31,2000.
 36. Joint Commission on accreditation of healthcare organizations. Accreditation manual for hospitals. Chicago: Joint commission on accreditation of healthcare organizations, 1991.
 37. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. Chest 2001; 119:397S-404S.
 38. Jukemura EM. Análise da alteração do perfil de sensibilidade dos bacilos gram-negativos em UTI após modificação na prescrição empírica de antimicrobianos (tese) São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;2001.
 39. Jukemura EM, Burattini MN, Pereira CA, Braga AL, Medeiros EA. Controlo f multi-resistant bactéria and ventilator-associated pneumonia: is it possible with changes in antibiotics? Braz J Infect Dis.2007 Aug;11(4):418-22.
 40. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs a worldwide calamity. Ann Intern Med 1993; 118:555-561

41. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JEJ. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000. Apr;21(4):256-259.
42. Laporte, JR; Tognoni, G Prefacio da edição brasileira In: Laporte JR.; Tognoni, G:23; Rozenfeld, S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*- São Paulo-Rio de Janeiro: Hucitec-Abrasco, 1989.
43. Lee S-C, Fung C-F, Liu PY-K, Wang T-C, See L-C, Lee Nm Chen S-C, Shieh W-B. Nosocomial infections with ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:205-7.
44. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA et al., Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-1011
45. Livermore, DM Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis*, 78(7-16),1991.
46. Lovallo DM, Bhavnani SM, Forrest A et al. Economic expenditures. Paper presented at 38 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA; 1998 Sep.27.
47. Lumberras, C; Lizasoain, M & Aguado, JM: Antifúngicos de uso sistêmico. *E.Infecc.Microbiol.Clin.* 21 (7): 366-80, 2003.
48. MacGowan Jr JE, Minimizing antimicrobial resistance: the key role of the infectious disease physician. *Clin Infect Dis.*2004;38:939-42.
49. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases society and the Canadian Thoracic-Society. *Clin. Infect Dis* 31:383-421, 2000
50. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklin, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis.* 2000;31:101-6.
51. Manrique EL e Galvão LL. Racionalização e controle de antimicrobianos. *Infeções Hospitalares: Prevenção e controle.* Rodrigues EAC et al. Sarvier: 117-30, 1997.
52. Marangoni DV. Análise do emprego de antibióticos no Hospital Universitário da UFRJ no período de agosto a outubro 1979 a 1982. Universidade Federal do Rio de Janeiro
53. Marra AR; Pereira CAP; Castelo A; Carmo Filho JR; Cal R; Correa L, Wey SB. Does extended-spectrum β -lactamase produced by *klebsiella pneumoniae* increase

mortality in hospital acquired bloodstream infections? Manuscrito submetido ao Infection Control Hospital and Epidemiology 2002.

54. Medeiros AA, Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generation β -lactam antibiotics. Clin Infect Dis 24 (Suppl 1):S19-45, 1997.
55. Mendes, C; Hsiung A.; Kiffer C.; Oplustil C.; Sinto S.; Mimica I.; Zoccoli C. and Mystic Study Group- Brazilian J. Infect. Dis. 2000;4(5):236-244)
56. Mendes C, Koga P, Sakagami E, Turner P, Kiffer CRV. Antimicrobial resistance comparisons amongst extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Klebsiella spp phenotypes collected from Brazilian hospitals in 2003 and 2006. Clinical Microbiology and Infection. 2006;13(s1): S109-S608; P565.
57. Messadi AA, Lamia T, Kamel B, Salima O, Monia M, Saida BR. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of Pseudomonas aeruginosa in an intensive care burn unit: A 5-year study, 2000-2004. Burns.2008 Jul 9 (Epub ahead of print)
58. Moellering RC Jr. Principles of antiinfective therapy. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.199-212.
59. Monnet DI, Sorensen TL. Interpreting the effectiveness of a national antibiotic policy and comparing antimicrobial use between countries. J. Hosp. Infect. 1999;43:239-242.
60. Mutnick AH, Biedenbach DJ, Jones RN, Geographic variations and trends in antimicrobial resistance among Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2003 May; 46(1):63-8
61. Naiemi NA, Duim B, Savelkoul PH et al. Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit: implications for hospital epidemiology. J Clin Microbiol. 2005;43:4862-4864.
62. NCCLS- National Committee for Clinical Laboratory Standards- Performance standards for antimicrobial susceptibility tests. Approved standard 2000-2006.
63. Normak BH, Novak R, Orkivist A, Källenius G, Tuomanen E, Normark S. Clinical isolates of Streptococcus pneumoniae that exhibit tolerance of vancomycin. Clin Infect Dis 2001;32:552-8.
64. Oliveira, CCHB- Avaliação e Implantação de um Serviço de Racionalização de Uso de Antimicrobianos: comparando com modelo desenvolvido em hospital universitário de referência – Tese apresentada Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina 2002.
65. Paladino JA. Economic justification of antimicrobial management programs implications of antimicrobial resistance. AM J Health Syst Pharm, 2000 Suppl 2 :S 10-2.

66. Pauli DS, Biazin CCC, Baldy JLS, Vittori D et al. Prescrição de antimicrobianos no Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná – Universidade Estadual – Londrina 1988
67. Pereira AS, Cayô R, Sader HS, Pignatari AC, Gales AC, Jones RN. Susceptibility Patterns of *Klebsiella* spp, isolated in Latin America: Results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2006). IDSA 2007 JMI Laboratories North Liberty. USA ronajones@jmilabs.com.
68. Pereira CA. Análise do Programa de controle do uso de antimicrobianos no HSP (Hospital de Ensino – Escola Paulista de Medicina) 1991.
69. Pereira, CA.;Correa, L; Pignatari, ACC.; Wey, SB.; Análise do Programa de controle de uso de antimicrobianos no Hosp. São Paulo. Rev. Assoc. Med. Brasil, 41: 379-385, 1995.
70. Piroth L, Aubé H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: are β -lactamase inhibitor of therapeutic value? Clin Infect Dis 1998; 27:76-80.
71. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1994;271:1598-601.
72. Rebeck JA, Olsen KM, Fey PD, Langnas NA, Rupp ME. Characterization of an outbreak due to extended-spectrum β -lactamase producing *K.pneumoniae* in pediatric intensive care unit transplant population. Clin Infect Dis 2000; 31:1368-72.
73. Ribeiro Filho, N; Scuracchio, PSP.,p.1563. Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde. São Paulo, Editora Atheneu, 2000.
74. Rice, A. Ceftazidime –Resistance - Infect Dis. 1996,23:118-24
75. Rossi F, Andreazzi D, Arruda R, Buratini MN, Almeida GD – Perfil de sensibilidade de 1190 isolados de *Acinetobacter baumannii* – Projeto HCNET 2004-Hospital das Clínicas FMUSP – São Paulo 2005.
76. Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C et al. Long term antibiotic cost savings from comprehensive intervention program in a medical department of university-affiliated teaching hospital. Clin.Infect Dis 2004;38: 348-56.
77. Sader HS; Gales AC; Pfaller MA; Mendes RE; Zocolli C; Barth A; Jones RN – Pathogens, frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three year of SENTRY antimicrobial surveillance program Braz J. Infect Dis 2001;5(4): 200-14
78. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ; SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. Diag Microbiol Infect Dis. 2002 Nov;44(3):273-80.

79. Sader HS, Ross JE, Fritsche TR, Jones RN JMI Laboratories, North Liberty, IA, USA. 10 Years of Surveillance of Bloodstream Infections in North American Medical Centers by the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2006). ICAAC – 2007 USA (ronaljones@jmilabs.com).
80. Sader HS, Tosin I, Sejas L, Miranda E. Comparison of the in vitro activity of three beta-lactamase inhibitor associations: Piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanic acid, and ampicillin-sulbactam. Brazilian Journal of Infectious Diseases 1999
81. Sader HS, Sampaio JL, Zoccoli C, Jones RN. Results of the 1997 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in Three Brazilian Medical Centers. Braz J Infect Dis 1999; 3:63-79.
82. Sader HS. Antimicrobial resistance in Brazil: comparison of results from two multicenter studies. Braz J infect Dis 2000; 4:91-99.
83. Shales DM, Gerding DN, John JF, Crig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, Farrer WE, Greene WH, Lorian V, Levy S, McGowan JE, Paul SM, Ruskin J, Tenover FC, Watanakunakorn C- Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol, 1997; 18(4):275-291
84. Silva FM, Sader HS, Jones RN, Gales AC. Antimicrobial Susceptibility Profile of *Pseudomonas aeruginosa* causing bloodstream Infections in Brazilian Medical Centers: Results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2001-2006) Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; JMI Laboratories, North Liberty, IA, USA – IDSA 2007.
85. Singh N, Yu VL, Prevention of antibiotic resistance in hospitals. Ann Intern. Med. 2002; Jan.15; 36(2):173 discussion.
86. Staphylococcus aureus Resistant to Vancomycin. United States 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51(26):565-567.
87. Sunenshine RH, Liedtke LA, Jernigan DB et al. Role of infectious disease consultants in management of antimicrobial use in hospital. Clin.Infect.Dis. 2004;38:934-8.
88. Tenover FC. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview. Clin Infect Dis 2001 Sep 15;33 Suppl 3:S108-S115.
89. Temponi EF, Castro Neto M, Oliveira CM, Valentini MV – Análise do uso dos principais antimicrobianos prescritos em um centro de terapia intensiva de referência para terapêutica- Serviço de Infectologia e Controle de Infecção Hospitalar- Hospital Mater Dei- Belo Horizonte, MG – NAPI- Núcleo de Assistência a Pesquisa em Infectologia 2005.
90. Tognin, MCB- Tese Doutorado- Caracterização dos mecanismos de resistência aos carbapenems e análise da similaridade genética de amostras de *Acinetobacter* spp isoladas do HSP no período de 1993 a 2001. 2004.

91. Trabasso, P; Rationalizing use of antibiotics. Improving use and reducing healthcare costs. In: 4th Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare Associated Infections; Atlanta, Georgia, march 5-9, 2000.
92. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistance *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clinical Infectious Diseases* 25:1094-8, 1997.
93. Velasco D, Tomas MM, Cartelle M et al. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. *JAC* 2005; 55:379-382.
94. Wey SB, Darrigo LE. Infecções em unidade de terapia intensiva. In: Veronese R e Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. São Paulo, Atheneu, 1996 p.1527-32
95. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquired candidemia. A matched case control study. *Arch Intern Med* 1989;149(10):2349-2353
96. Wenzel RP; Edmond MB. The impact of hospital acquired bloodstream infections. *Emerging Infect Dis*, 2001; 7(2): 174-7.
97. Weinstein RA. Controlling Antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerging Infect Dis* 7(2):188-92;2001.
98. Weinstein RA. Antibiotic resistance in hospital and intensive care units: the problem and potential solutions. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003, Feb; 24(1):113-20.
99. WHO- Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology- Guidelines for DDD-
Olso 1993

ABSTRACT

BACKGROUND: The antimicrobials are largely used at hospitals. The analysis of antimicrobials use in large hospital institutions allows the better design of interventions aiming to control their inadequate or abusive use and that also contribute to contain the spread of bacterial resistance to those medicines. **OBJECTIVE:** To analyze the temporal variation of some antimicrobials usage at Hospital Sao Paulo and its Infirmary Units grouped by specialties, between 1995 and 2006; and, to correlate antimicrobials use with bacterial resistance of some microorganisms isolated from blood culture between 2000 and 2006. **METHOD:** Analysis of the use of 27 antimicrobials grouped by clinical indication and/or pharmacological class was done in the following units: Clinics, Surgeries, Intensive Care (ICU) and Emergency units. Antimicrobials use was measured by normalizing the numbers of Daily Defined Doses per 100 patients-days for each unit and for the entire hospital. It was also done the correlation of the intensity of antimicrobials use with the frequency of resistance of agents isolated from blood cultures. Data were analyzed by Analysis of Variance (ANOVA) and by simple linear regression, adopting 5% as the limit of significance. **RESULTS:** There was a reduction in the number of patients-days attended in Clinical and Surgical wards, with a correspondent increase in the ICUs. The most frequently used antibiotics were, respectively: Ceftriaxone, Cefalotin, Clindamycin, Vancomycin, Amikacin, Metronidazole and Ciprofloxacin. Third and fourth generations Cephalosporins were the ones most used for Gram-negative organisms, with Vancomycin being so for against-staphylococcus organisms. There was a significant increase of antifungal drugs through the study interval. Other antimicrobials with a great number of prescriptions were: Clindamycin, Metronidazole and Ciprofloxacin. The Infirmarys in which antimicrobials were most used were: ICU, Transplants, Hematology, Emergency room, Clinical Ward, Gastric Surgery and Neurosurgical. There was a decrease in the percentage of resistance to the cited antimicrobials for the following Gram-positive agents: *Staphylococcus* negative coagulase (Ciprofloxacin, Gentamicin and Rifampin), *Staphylococcus aureus* (Ciprofloxacin and Gentamicin), and *Enterococcus* spp. (Gentamicin). However, there was no significant correlation between the use of antimicrobials and the development of bacterial resistance for the Gram-positives microorganisms. The Gram-negative agents that showed an increase in the percentage of resistance were: *Acinetobacter baumannii* (Ciprofloxacin, Imipenem, Meropenem); *Enterobacter* spp. (Ceftriaxone, Cefepime, Ceftazidime); *Escherichia coli* (Ciprofloxacin); *Klebsiella pneumoniae* (Cefalotin, Ceftriaxone, Cefepime, Ceftazidima, Ciprofloxacin) and for the cepas

producing of ESBL (Ceftriaxone). For *Enterobacter* spp. and *Klebsiella pneumoniae* were shown a significant correlation between the increase of the percentage of the resistance and the use of Ceftriaxone and Cefepime, throughout the study period.

CONCLUSION: Antimicrobials use increased for 12 (44,4%) of the analyzed drugs and decreased for 7 (25,9%) between 1995 and 2006. The antimicrobials were most used, in decreasing order, at: ICUs, Emergency units, Clinical Wards and Surgery Units. Finally, there was a significant positive correlation between the use of Cephalosporins with the percentage of resistance for *Enterobacter* spp. and *Klebsiella pneumoniae*.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)