

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA I E II

**A instituição de um programa de vigilância de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana no Instituto de Cardiologia de Porto Alegre:
Uma análise de 10 anos**

Andressa Barros

Porto Alegre, junho de 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA I E II

**A instituição de um programa de vigilância de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana no Instituto de Cardiologia de Porto Alegre:
Uma análise de 10 anos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para a obtenção do título de Farmacêutico pelo curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Andressa Barros

Prof^a. Dr^a. Ana Paula Guedes Frazzon - Orientadora

Prof. Dr. Rodrigo Pires dos Santos - Co-orientador

Porto Alegre, junho de 2013

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e aos meus guias e protetores espirituais por me concederem luz na mente, paz no coração e harmonia nas minhas ações para que fosse possível concluir essa grande etapa;

Agradeço à minha mãe, Maria Teresa Barros, por todos os ensinamentos e valores que ajudaram a construir tudo o que sou nessa vida;

Agradeço aos meus irmãos, Alex Barros e Rogério Barros e ao meu pai Alexandre Barros, que me apoiaram e estiveram comigo nos momentos mais difíceis dessa jornada;

Ao meu companheiro Gabriel Athaydes, por todo o apoio, carinho e amor incondicional, e por ter me ajudado a descobrir o meu verdadeiro potencial;

A todos os meus colegas e amigos do SCIH do Instituto de Cardiologia, em especial ao meu co-orientador Dr. Rodrigo Santos, por todos os ensinamentos concedidos nesses últimos anos, especialmente neste trabalho. Ao Farm. Otávio Carvalho e à Enf. Erci Siliprandi, por todo o aprendizado e por terem me acolhido à equipe de forma tão calorosa.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Ana Paula Guedes Frazzon, pela competência e paciência na concretização deste trabalho;

Aos meus amigos e colegas de faculdade, que trilharam esse caminho ao meu lado nesses anos todos. Graças a vocês eu terei as melhores lembranças dessa etapa na minha vida;

A todos os meus amigos e familiares que de alguma forma estiveram comigo ao longo dessa trajetória.

Este artigo foi elaborado conforme as normas da “Revista HCPA”, apresentadas em anexo.

A instituição de um programa de vigilância de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana no Instituto de Cardiologia de Porto Alegre: Uma análise de 10 anos

The establishment of an antimicrobial stewardship program and the impact of bacterial resistance in Instituto de Cardiologia de Porto Alegre: a ten-year analysis

Andressa Barros¹, Ana Paula Guedes Frazzon², Rodrigo Pires dos Santos³.

¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil.

² Professora do Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Departamento de Microbiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil.

³ Médico Infectologista do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Instituto de Cardiologia de Porto Alegre – Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, Brasil.

Autor correspondente: Andressa Barros - dessabarro@gmail.com – Porto Alegre/RS, Brasil

RESUMO

A utilização de antibioticoterapia de amplo espectro em hospitais remete a uma preocupação relacionada à incidência de bactérias multirresistentes. Por isso, são instituídas políticas de vigilância de antimicrobianos para controlar o uso abusivo desses medicamentos.

Objetivos: Relacionar a resistência bacteriana e o consumo de antimicrobianos agregado a um programa de vigilância de antimicrobianos (PVUA), em um período de 10 anos no Instituto de Cardiologia de Porto Alegre.

Métodos: Foram mensuradas as taxas de bactérias resistentes mais prevalentes e o consumo dos antimicrobianos mais utilizados no hospital no período de 10 anos, dividido em três períodos: (1) pré implementação do programa; (2) pós; (3) restrição de cefalosporinas. As variações significativas em nível e tendência do consumo de antimicrobianos e taxas de bactérias resistentes foram determinadas através de análise por regressão segmentada.

Resultados: No período 2, houve uma redução no consumo de cefalosporinas ($P<0,01$), carbapenêmicos ($P<0,01$), e vancomicina ($P<0,01$) e aumento de quinolonas ($P<0,01$) e piperacilina-tazobactam ($P<0,01$). No período 3 foi observada uma redução no consumo de cefalosporinas ($P<0,01$), um aumento de carbapenêmicos ($P=0,016$), piperacilina-tazobactam ($P<0,01$) e quinolonas ($P<0,01$). Na curva de identificação de bactérias resistentes, foi encontrada uma diminuição de *MRSA* ($P=0,390$) no segundo período. No terceiro período, um aumento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente ($P<0,01$) e um aumento em nível ($P=0,291$) e queda ($P=0,138$) na tendência de enterobactérias *ESBL*.

Conclusão: O PVUA foi capaz de modificar o consumo dos antibióticos e de influenciar na incidência de bactérias resistentes, constituindo numa ferramenta de importância ímpar para o controle de infecção hospitalar.

PALAVRAS-CHAVE: antibióticos - resistência bacteriana - programa de vigilância de antimicrobianos

ABSTRACT

The use of broad-spectrum antibiotic therapy in hospitals refers to a concern related to the incidence of multiresistant bacteria. Thus, antimicrobial stewardship programs are instituted to control the misuse of these drugs.

Objectives: Associate the antibiotic resistance with antimicrobial consumption aggregate to Antimicrobial Stewardship Programs (ASP), for a period of 10 years at Instituto de Cardiologia de Porto Alegre.

Methods: We analyzed the rates of resistant bacteria more prevalent and consumption of antimicrobials commonly used in the hospital for 10 years, divided into three periods: (1) pre-program implementation, (2) post, (3) restriction of cephalosporins. Significant variations in the level and tendency of antimicrobial consumption and rates of resistant bacteria were determined by segmented regression analysis.

Results: In period 2, there was a reduction in the consumption of cephalosporins ($P < 0.01$), carbapenems ($P < 0.01$) vancomycin ($P < 0.01$) and an increase of quinolones ($P < 0.01$) and piperacillin-tazobactam ($P < 0.01$). In period 3 was observed a reduction in the consumption of cephalosporins ($p < 0.01$), an increase of carbapenem ($P = 0.016$) piperacillin-tazobactam ($P < 0.01$) and quinolones ($P < 0.01$). The identification curve of resistant bacteria, found a decrease of *MRSA* ($P = 0.390$) in the second period. In the third period, an increase of *Pseudomonas aeruginosa* resistant ($P < 0.01$) and increment in level ($P = 0.291$) and decreased ($P = 0.138$) in the trend of *ESBL* enterobacteria.

Conclusion: The ASP was able to modify the consumption of antibiotics and to influence the incidence of resistant bacteria, constituting a tool of paramount importance for the hospital infection control.

KEYWORDS: antibiotics - bacterial resistance - antimicrobial stewardship program

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO.....	13
CONCLUSÃO.....	15
REFERÊNCIAS	15
ANEXO	17
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA HCPA.....	17

INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares constituem um grave problema de saúde pública e estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade entre pacientes hospitalizados (1). Segundo a Lei nº. 9.431 de 6 de janeiro de 1997 e a Portaria do Ministério da Saúde nº 2.616 de 1998, a infecção nosocomial ou hospitalar é qualquer infecção adquirida após a internação de um paciente e que se manifeste durante a internação ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a hospitalização.

As infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por microrganismos multirresistentes têm sido motivo de grande preocupação nos hospitais brasileiros. Nesta perspectiva da saúde humana, as populações bacterianas resistentes estabelecem desafios ao tratamento antimicrobiano, sendo que muitas infecções causadas por bactérias patogênicas não podem ser tratadas prontamente com as drogas antimicrobianas utilizadas na clínica médica (2).

A resistência aos antibióticos é um fenômeno de adaptação natural das bactérias, resultado da capacidade da população bacteriana em sobreviver a um determinado ambiente. A definição de multirresistência, entretanto, é muito variável e depende da complexidade de cada hospital. Geralmente, um microrganismo é considerado multirresistente quando apresenta resistência a duas ou mais classes de antimicrobianos (3). No Brasil, segundo dados da ANVISA, os principais microrganismos multirresistentes que causam infecções relacionadas à assistência à saúde são: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), cepas produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos. Nos anos de 2007 e 2008 ocorreram surtos de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes em diversos hospitais de Porto Alegre/Brasil, provocando em 2008 a interdição de unidades críticas dessas instituições. De maneira semelhante em 2009, a Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) do Hospital Homero de Miranda Gomes em São José, na Grande Florianópolis/Brasil, foi interditada durante quase um mês devido a estes surtos. Recentemente a superbactéria NDM1 foi detectada em um hospital público em Porto Alegre, causando um estado de alerta à população.

De acordo com a literatura, o uso abusivo de antimicrobianos pode promover o desenvolvimento de cepas multirresistentes, aumentando os custos assistenciais, o tempo de internação e a taxa de mortalidade dos pacientes internados (4,5). Segundo Metjian *et al*, em torno de 30-50% dos pacientes hospitalizados recebem antimicrobianos, sendo que na maioria das vezes a indicação da terapia é inapropriada (6). Assim, com o intuito de diminuir o uso irracional desta classe de medicamentos e melhorar a qualidade e indicação das prescrições de terapia anti-infecciosa, os órgãos especializados estimulam a implementação de programas de vigilância de uso antimicrobianos (PVUA), tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade (7,8,9). Neste contexto, foi implementado recentemente pela ANVISA a RDC nº 20 de 05 de maio de 2011, que dispõe sobre o controle de antimicrobianos, estabelecendo critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem destes medicamentos. Tal medida insere-se na urgência em controlar o consumo de antibióticos pela comunidade, visto que o uso indiscriminado é um elevado fator de risco para a incidência de resistência bacteriana (4).

Este estudo tem como principal propósito correlacionar a multirresistência bacteriana e o consumo de antimicrobianos agregado a um programa de controle de antimicrobianos, em um período de 10 anos no Instituto de Cardiologia de Porto Alegre – Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC).

MATERIAIS E MÉTODOS

Um estudo ecológico quasi-experimento foi realizado no IC/FUC, o qual conta com 327 leitos e é especializado na área cardiológica. O Instituto de Cardiologia de Porto Alegre atende pacientes de cardiologia adulto e pediátrico, sendo eles cirúrgicos ou clínicos. Além disso, o hospital tem um serviço de transplante cardíaco, e três unidades de terapia intensiva (UTI), que correspondem a 16% dos leitos da instituição. O Instituto de Cardiologia é o único hospital especializado em doenças cardiológicas do Rio Grande do Sul, sendo referência na área em todo o Brasil.

A coleta de dados foi realizada a partir do uso do banco de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da instituição, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2012. Estes dados estão informatizados e contabilizam, mensalmente, o consumo de antimicrobianos, em Dose Diária Definida (DDD), com informações sobre o antimicrobiano utilizado, dose, via de administração, bem como a presença de germe em cultura e demais indicadores hospitalares utilizados neste trabalho.

Para este período, analisou-se o consumo mensal dos antimicrobianos - cefalosporinas (cefepime e cefuroxima); carbapenêmicos (meropenem e imipenem) quinolonas (levofloxacino, norfloxacino e ciprofloxacino); piperacilina-tazobactam e vancomicina – juntamente com os dados de bactérias resistentes identificadas em todas as unidades de internação e que constam no banco de dados do SCIH. Para tal, foram selecionadas as seguintes bactérias: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (*ESBL*); *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (*MRSA*), e *Acinetobacter* sp. resistente a carbapenêmicos. Avaliou-se apenas o primeiro identificado por paciente por internação em uma base mensal, de acordo com as normas do *Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI)* (10), obedecendo às normas vigentes para cada período coletado.

Foi incluída na análise toda a farmacoterapia antimicrobiana pertinente ao período de janeiro de 2003 a dezembro de 2012, bem como as bactérias resistentes isoladas no mesmo período. Foram excluídos os dados não referentes ao período de tempo estabelecido, e os demais antimicrobianos e germes não delimitados no estudo.

Para a aferição do consumo de antimicrobianos, utilizou-se a metodologia *Anatomical Therapeutic Chemical/Dose Diária Definida (ATC/DDD)*, recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A ATC é um sistema internacional de classificação dos fármacos e a DDD uma unidade de medida (11). A DDD é definida como a dose média diária de manutenção do fármaco, usada para a principal indicação em pacientes adultos, por uma determinada via de administração, expressa em quantidade de princípio ativo, para uma pessoa adulta de 70 Kg. Esta metodologia é utilizada para converter dados sobre o consumo de medicamentos de diferentes origens em unidades comparáveis com qualquer hospital, região ou país. Para o cálculo da DDD foi empregada a fórmula: $DDD/100 \text{ leitos/dia} = A/B \times 100/P$; onde: A= quantidade do medicamento consumido em gramas no período de tempo considerado; B= DDD estabelecida para o medicamento; P= pacientes/dia no mesmo período de tempo.

A taxa de bactérias resistentes foi mensurada através do número de bactérias resistentes identificadas em determinado mês, dividido pelo paciente/dia, multiplicado por 1000.

Os dados foram avaliados através de estatística descritiva, pelo cálculo de taxas dos dados coletados no período do estudo. Uma análise por regressão segmentada foi utilizada para determinar variações significativas em nível (imediatamente após a intervenção) e tendência (variações que ocorram por meses após a intervenção) de consumo de antimicrobianos e taxas de resistência bacteriana.

Para isso, uma amostra de 120 meses foi analisada e dividida em três períodos. O primeiro (1) refere-se ao período de 30 meses antes da implementação do PVUA (janeiro/2003 a junho/2005); o segundo (2) o período de 47 meses após a implementação do PVUA e anterior à restrição maior de cefalosporinas (julho/2005 a maio/2009); e o terceiro (3) referente ao período de 43 meses após a restrição maior de cefalosporinas (junho/2009 a dezembro/2012).

Para o processamento informatizado dos resultados foram utilizados softwares “Epi-info 6.1 v3.3.2” e “Windows Excel 2003”, e “SPSS/PC + for windows 11.0” para armazenagem de dados e análise estatística. Estes softwares foram disponibilizados pelo SCIH do IC/FUC.

O presente estudo foi elaborado e submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Cardiologia – Fundação Universitária Cardiologia, que é credenciado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Cardiologia considerou este estudo aprovado, de acordo com as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos”, aprovadas pelo Conselho Nacional de Saúde, em sua Resolução 196 de 1996.

RESULTADOS

A análise do padrão de consumo dos antimicrobianos no IC/FUC no período de 2003 a 2012 mostra que após a implementação da política de antimicrobianos em 2005, ocorreram aumentos e reduções no consumo dos antimicrobianos nos três períodos avaliados (Figura 1; Tabela 1).

Em relação às cefalosporinas (Figura 1-A) uma redução significativa do consumo na instituição nos períodos 2 e 3, foi observada. A primeira redução ($B=-0,656$; $P<0,01$) ocorreu imediatamente após a implementação da política, e o consumo persistiu reduzindo mensalmente nos anos seguintes, em vigência da política. Em junho de 2009, onde, enfaticamente, fora recomendada uma restrição no uso de cefalosporinas ao corpo clínico, observamos novamente uma redução imediata ($B=-0,868$; $P<0,01$) do consumo, juntamente a uma queda na tendência de uso.

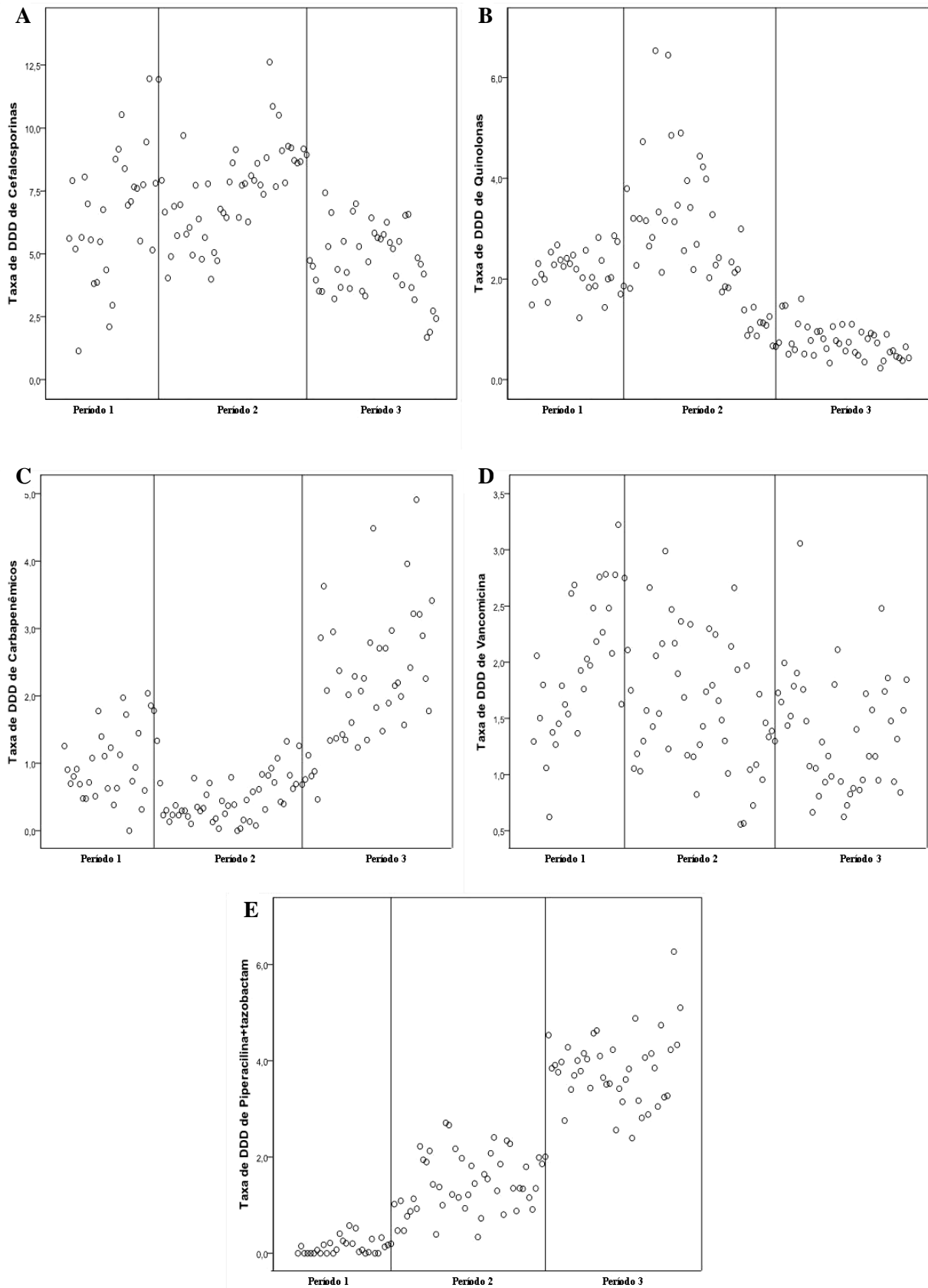


Figura 1: Evolução do consumo dos antimicrobianos no IC/FUC em Taxas de DDD: cefalosporinas (A), quinolonas (B), carbapenêmicos (C), vancomicina (D) e piperacilina-tazobactam (E); segmentados nos períodos 1,2 e 3.

Tabela 1 - Tendência do Consumo de Antibióticos em DDD/100 Pacientes-dia no IC/FUC em 10 anos de análise, segmentados nos períodos 1, 2 e 3

Consumo de Antibióticos	Período 1		Período 2				Período 3			
	Beta* Tendência	P	Beta* Nível	P	Beta* Tendência	P	Beta* Nível	P	Beta* Tendência	P
Cefalosporinas	2,297	<0,01	-0,656	<0,01	-0,890	0,087	-0,868	<0,01	-0,617	<0,01
Quinolonas	0,088	0,838	0,719	<0,01	-1,603	<0,01	-0,069	0,563	0,515	<0,01
Carbapenêmicos	0,639	0,147	-0,438	<0,01	-0,276	0,514	0,295	0,016	0,394	<0,01
Vancomicina	2,788	<0,01	-0,569	<0,01	-2,962	<0,01	0,144	0,412	0,093	0,603
Piperacilina-Tazobactam	0,113	0,678	0,272	<0,01	0,097	0,712	0,605	<0,01	-0,032	0,677

* Coeficiente Beta representa a tendência de uso de medicamentos por mês.

Por outro lado, quanto ao uso de quinolonas (Figura 1-B), após a implementação da política houve um aumento imediato ($B=0,719$; $P<0,01$) no consumo no período 2, associado a uma redução gradual ($B=-1,603$; $P<0,01$). Após a segunda intervenção ocorreu apenas um aumento na tendência de uso de quinolonas, sem que houvesse uma alteração imediata.

Para os carbapenêmicos (Figura 1-C), uma redução imediata ($B=-0,438$; $P<0,01$) foi detectada e com consequente manutenção do consumo. Na segunda intervenção houve um aumento significativo ($B=0,295$; $P=0,016$) e que persistiu aumentando posteriormente.

Para vancomicina (Figura 1-D), houve uma redução imediata ($B=-0,569$; $P<0,01$) e uma redução na tendência de uso que se estabilizou após a segunda intervenção, observado no período 3.

Para o antimicrobiano piperacilina-tazobactam (Figura 1-E), nitidamente houve um aumento imediato ($B=0,272$; $P<0,01$) no período 2 e outro aumento imediato ($B=0,605$; $P<0,01$) no terceiro período. Entre os períodos de intervenção, o consumo de piperacilina-tazobactam manteve-se estável.

Com relação à taxa de bactérias resistentes após estas duas intervenções (Tabela 2), observamos que houve oscilação entre aumento e queda nas taxas de bactérias multirresistentes.

Quando avaliada a curva de identificação de *MRSA* (Figura 2), observa-se uma redução em tendência ($B=-1,564$; $P=0,021$) no período 2, e esta curva manteve-se estável após a segunda intervenção, no período 3. Após a segunda intervenção observamos um aumento ($B=0,454$; $P<0,01$) nas infecções/colonizações por *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos (Figura 3). Para as enterobactérias *ESBL*, apesar de nenhum resultado ter apresentado significância estatística, foi observado um aumento em nível ($B=0,167$, $P=0,291$) no período 3, seguido de uma diminuição na tendência ($B=-0,239$; $P=0,138$) de maior importância. Em relação à bactéria *Acinetobacter* sp. resistente a carbapenêmicos observamos um aumento seguindo de queda no período 3, porém sem significância estatística.

Tabela 2 - Tendência na Taxa de Bactérias Multirresistentes no IC/FUC em 10 anos de análise, segmentados nos períodos 1, 2 e 3

Taxa de Bactérias	Período 1		Período 2				Período 3			
	Beta* Tendência	P	Beta* Nível	P	Beta* Tendência	P	Beta* Nível	P	Beta* Tendência	P
Enterobactérias <i>ESBL</i>	0,420	0,462	-0,119	0,446	0,362	0,510	0,167	0,291	-0,239	0,138
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,000	1,000	0,075	0,644	0,071	0,901	0,080	0,626	0,454	<0,01
<i>Acinetobacter</i> sp.	0,000	1,000	-0,062	0,721	0,301	0,622	0,305	0,083	-0,015	0,932
<i>MRSA</i>	1,266	0,072	-0,164	0,390	-1,564	0,021	-0,089	0,645	0,220	0,265

*Coeficiente Beta representa a tendência nas taxas de resistência bacteriana por mês

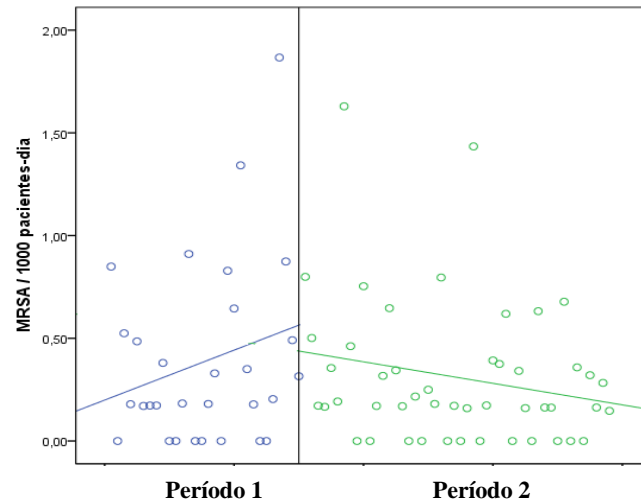


Figura 2: Evolução das Taxas de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina a cada 1.000 pacientes-dia, segmentado nos períodos 1 e 2 (pré e pós implementação do PVUA no IC/FUC)

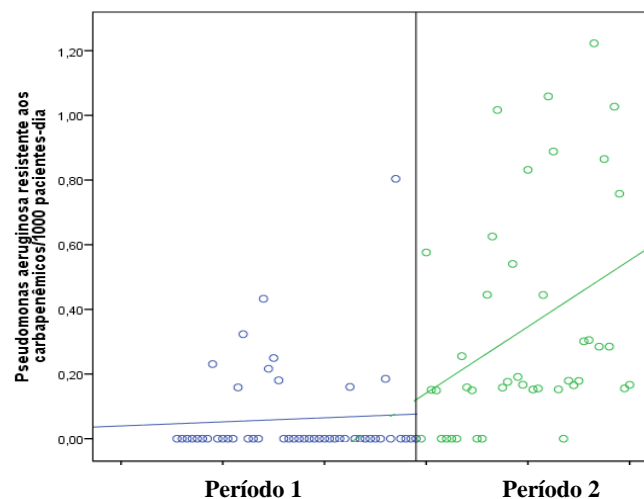


Figura 3: Evolução mensal das Taxas de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos a cada 1.000 pacientes-dia, segmentado nos períodos 1 e 2 (pré e pós implementação do PVUA no IC/FUC)

DISCUSSÃO

O estudo demonstra que as intervenções realizadas através do PVUA, implementado em 2005 pelo SCIH do IC/FUC, obtiveram resultados relevantes no consumo dos antimicrobianos analisados. Houve uma redução consistente no uso de cefalosporinas e quinolonas e uma redução no consumo de carbapenêmicos após a primeira intervenção e um aumento após a segunda intervenção. Um aumento no consumo de piperacilina-tazobactam após a primeira intervenção também foi observado. A modificação no padrão de consumo de antimicrobianos resultou em uma significativa redução na incidência de *MRSA* e, após a última intervenção, onde houve um aumento no consumo de carbapenêmicos, um aumento concomitante nas taxas de *P. aeruginosa* resistente a estes antibióticos foi também detectado.

Muitas organizações têm recomendado o monitoramento do uso de antimicrobianos em instituições, a fim de desenvolver a melhor relação específica entre o uso de antimicrobianos e a resistência bacteriana emergente (12). Alguns “*guidelines*” publicados por entidades como *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA), ressaltam a importância da implantação

e desenvolvimento desse tipo de intervenção no impacto na epidemiologia e no consumo de antibióticos em ambiente hospitalar, destinando-se a melhoria da qualidade da assistência ao paciente, diminuindo também a diversidade de práticas indesejáveis da equipe assistencial (13).

O PVUA desenvolvido no IC/FUC de Porto Alegre teve início em maio de 2005, e vem sendo executado por um médico infectologista, um farmacêutico e um acadêmico de farmácia desde então. Entre as estratégias de ação incluem-se, principalmente: auditoria diária das prescrições de antimicrobianos, mudança da via de administração parenteral para oral, estreitamento ou “descalonamento” do espectro antimicrobiano e alertas de tempo de tratamento.

Os resultados relacionados às cefalosporinas, no presente estudo, derivam da ênfase realizada por esta política para restringir o uso dessa classe no IC/FUC. Este alerta repercutiu positivamente no corpo clínico, isto é, houve adequação das prescrições de cefalosporinas de acordo com a política de restrição implementada para esta finalidade, já que as cefalosporinas são indutoras de resistência para as enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (*ESBL*) (14). Estudos demonstram que o uso exacerbado de cefalosporinas é um importante fator de risco para o desenvolvimento de enterobactérias *ESBL*, sendo alarmante principalmente quando há ocorrência em unidades críticas, aumentando a mortalidade dos pacientes hospitalizados, os riscos relacionados a longas internações, e o fracasso relacionado à falta de opções terapêuticas (12,15). No terceiro período deste trabalho, onde ocorreu uma nova intervenção que enfatizou a restrição de cefalosporinas, é possível notar uma diminuição na tendência de incidência de enterobactérias *ESBL*, podendo estar relacionada a esta intervenção.

A restrição no uso de cefalosporinas pode explicar o aumento concomitante no consumo de piperacilina-tazobactam. De acordo com a política vigente no IC/FUC, infecções hospitalares tardias devem ter como tratamento de primeira escolha antibióticos que possam oferecer cobertura espectral para as principais bactérias hospitalares, incluindo, principalmente, *Pseudomonas aeruginosa*, por tratar-se de uma bactéria comum em infecções relacionadas a procedimentos invasivos (16, 17). Para esses casos, recomenda-se o uso de cefepime (cefalosporina de 4ª geração) ou piperacilina-tazobactam, pois ambas oferecem cobertura de amplo espectro de maneira semelhante. Entretanto, devido à restrição do uso da classe de cefalosporinas, a opção terapêutica, naturalmente, decaiu-se sobre piperacilina-tazobactam, substituindo a maioria das prescrições de cefepime.

Taconelli e colaboradores demonstraram em uma metanálise que o risco de aquisição de *MRSA* era maior em pacientes em uso de quinolonas (RR 3,0; IC 95% 2,5–3,5), glicopeptídeos (RR 2,9; IC 95% 2,4–3,5), cefalosporinas (RR 2,2; IC 95% 1,7–2,9) e outros beta-lactâmicos (RR 1,9; IC 95% 1,7–2,2) (18). A significativa redução das taxas de incidência de *MRSA* na instituição deve estar relacionada à redução do uso de quinolonas, glicopeptídeos e cefalosporinas, após a instituição da política. O uso de carbapenêmicos, quinolonas e piperacilina-tazobactam é considerado um fator de risco associado à indução de resistência em *P. aeruginosa* (16,17). Um estudo caso-controle realizado na França demonstrou que pacientes com diagnóstico de infecção com exposição prévia à quinolonas (OR = 4.7; IC 95% 1.8–12.0) foram susceptíveis ao desenvolvimento desta bactéria multirresistente, mostrando que o uso desta classe é um fator de risco de maior importância quando comparado a intervenções cirúrgicas (OR = 1.9; IC 95% 0.9–3.7) para infecções hospitalares causadas por esse germe (19). Outras publicações mostram que uma redução sustentada no consumo de cefalosporinas, carbapenêmicos e piperacilina-tazobactam implica na redução concomitante de *P. aeruginosa* resistente à carbapenêmicos em ambiente hospitalar, corroborando com o presente estudo (16,20,21).

Este estudo demonstrou claramente que após o aumento do consumo de carbapenêmicos houve também um aumento significativo de *P.aeruginosa* resistente a estes. O elevado uso desta classe em um determinado período deriva da tendência no aumento de enterobactérias *ESBL* na instituição, justificando o aumento em nível e a constante tendência de aumento no consumo de carbapenêmicos, já que o tratamento de escolha para cobertura desses germes consiste, na maior parte dos casos, em carbapenêmicos (22).

Nosso estudo tem algumas limitações: por tratar-se de um estudo ecológico, não foi possível fazer inferências com relação à resistência bacteriana nos pacientes que utilizaram a farmacoterapia analisada, já que não foi possível relacionar a incidência de determinada bactéria e utilização de antimicrobiano de maneira específica para cada paciente. Outros indicadores hospitalares ou fatores de confusão que possam ter influenciado especialmente na taxa de resistência não foram mensurados, como a taxa de higiene de mãos ou o consumo de álcool-gel para assepsia de mãos, ou ainda a taxa de uso de procedimentos invasivos. Apesar disso, esse estudo possui, em seu tempo de observação – dez anos de dados de taxas de resistência e consumo de antimicrobianos associado - uma análise metodológica adequada aos seus principais pontos fortes.

CONCLUSÃO

Este estudo mostra que a mudança no padrão de prescrições de antimicrobianos numa instituição está diretamente relacionada à resistência bacteriana do local, no mesmo tempo e espaço, sendo possível inferir a importância da implementação do PVUA na epidemiologia de um hospital. Além disso, o caráter educativo desses programas promove uma avaliação mais criteriosa e correta das infecções, não apenas racionalizando a antibioticoterapia, mas também melhorando a qualidade da assistência prestada aos pacientes internados na instituição. Apesar de este estudo ter demonstrado resultados claros quanto a esse assunto, ainda são necessários mais estudos que consigam avaliar outros fatores que possam influenciar na incidência de resistência bacteriana, como taxa de higienização de mãos da equipe assistencial, consumo de álcool-gel, taxa de procedimentos invasivos, mudança periódica de pessoal (entrada de novos residentes), periodicidade de treinamentos feitos pelo SCIH, entre outros.

Nos dias de hoje, onde a utilização mais criteriosa dos medicamentos e a contenção de germes multirresistentes estão em caráter de urgência, não há espaço para complacência no uso dos antimicrobianos. Desse modo, é fundamental que ações de estímulo à sua implantação sejam conduzidas pelos órgãos públicos e pela iniciativa privada, em especial o Ministério da Saúde e a ANVISA, de maneira a garantir o seu sucesso como ferramenta associada ao controle de infecção hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Ashayeri-pana M, Eftekhar F, Feizabadi M M. Development of an optimized random amplified polymorphic DNA protocol for fingerprinting of *Klebsiella pneumoniae*. Lett Appl Microbiol. 2012; 54:272-9.
2. Padilha CT, Silveira MC, Pereira OS, Chagas, TPG. Curso de Verão 2013 Bactérias Gram-negativas envolvidas em infecções hospitalares. IOC, Rio de Janeiro; 2013.
3. Brasil, Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Segurança do Paciente em Serviços de Saúde: Higienização das Mãos. Brasília, 2009
4. Ruttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher H. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2004; 39:348-56.
5. Hsueh P, Chen W, Luh K. 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; 26:463-72.
6. Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:106-11.
7. Brasil, Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Oficial de trabalho uso racional de medicamentos na perspectiva multiprofissional. Organização Pan-americana da Saúde. Brasília, 2007.
8. Dellit TH, Owens RC, John E, McGowan J, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America - Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007; 44:159-77.
9. Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. J Antimicrob Chemother. 2007; 1:i73-6
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Information Supplement. CSLI document M100-S22 Wayne: CSLI; 2012

11. Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:867-73
12. Jacoby TS, Kuchenbecker RS, Dos Santos RP, Magedanz L, Guzzatto P, Moreira LB. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J. Hosp. Infect*. 2010;75(1):23-7.
13. Gyssens, IC. Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; (38):11–20.
14. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159–66
15. Hsu LY, Tan TY, Tam VH, Kwa A, Fisher DA, Koh TH. Surveillance and Correlation of Antibiotic Prescription and Resistance of Gram-Negative Bacteria in Singaporean Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(3):1173-1178
16. Sousa D, Castelo-Corral L, Gutiérrez-Urbón JM, Molina F, López-Calviño B, Bou G, Llinares P. Impact of ertapenem use on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* imipenem susceptibility rates: collateral damage or positive effect on hospital ecology? *J Antimicrob Chemother*. 2013; 91:10-1093
17. Pires dos Santos R, Jacoby T, Pires Machado D, Lisboa T, Gastal SL, Nagel FM, et al. Hand hygiene, and not ertapenem use, contributed to reduction of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 584–90.
18. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother*. 2008; 61: 26–38
19. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daurès JP, Sotto A. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect*. 2004;57: 209–216
20. Lima AL, Oliveira PR, Paula AP, Dal-Paz K, Rossi F, Zumiotti AV. The impact of ertapenem use on the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem: a hospital case study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 487–90.
21. Cook PP, Gooch M, Rizzo S. Reduction in fluoroquinolone use following introduction of ertapenem into a hospital formulary is associated with improvement in susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to group 2 carbapenems: a 10-year study. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5597–601.
22. Couto R, Pedrosa T, Nogueira JM. Infecção Hospitalar e outras complicações não-infecciosas da doença: epidemiologia, controle e tratamento. 3ed, Rio de Janeiro, Medsi, 904 p.ISBN:85-7199-332-7, 2003.

ANEXO

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA HCPA

ARTIGOS ORIGINAIS

São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras, com um total de 5 figuras ou tabelas e, no máximo, 40 referências.

SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Os autores deverão submeter on-line no endereço: <http://www.seer.ufrgs.br/index.php/HCPA/ojs/>

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados por dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados.

DIREITOS AUTORAIS

Os autores cederão à Revista HCPA os direitos autorais das colaborações aceitas para publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações desde que indiquem claramente a Revista como o local da publicação original. As colaborações submetidas à Revista HCPA devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações: TÍTULO da colaboração, em português e em inglês (ou em espanhol e em inglês). NOME completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem. Correio eletrônico do autor de contato.

Até CINCO unitermos com tradução para o inglês.

RESUMO

Os artigos originais devem conter obrigatoriamente um resumo estruturado, de até 250 palavras, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo. Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês. Relatos de caso deverão apresentar resumos de até 100 palavras, com tradução para inglês.

CORPO DO ARTIGO

Os artigos originais devem seguir o formato “IMRAD”, ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões). A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto. A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma que seja possível a outros autores a repetição do experimento descrito. Os Resultados devem apresentar simplesmente, sem avaliações, os dados obtidos a partir dos experimentos descritos em Materiais e Métodos. Na Discussão, os autores comentarão os resultados e sua relação com dados da literatura revisada e delinearão suas conclusões (a não ser em artigos em que as conclusões são apresentadas separadamente). Os aspectos novos e originais apresentados pelo artigo devem ser enfatizados. Os dados apresentados em sessões anteriores, como Introdução ou Resultados, não devem ser repetidos em detalhe na Discussão.

AGRADECIMENTOS

Uma nota de agradecimentos deve ser incluída no final do texto sempre que relevante, por exemplo, no caso de financiamento por alguma instituição específica. Pessoas que contribuíram para a pesquisa e para o artigo, mas cuja contribuição não justifica inclusão na lista de autores, devem ser mencionadas nesta seção.

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos específicos descritos no artigo. As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto. Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: “Vários autores (1,4,7) observaram...”. As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na

seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez. A seguir serão exemplificados os formatos para os diversos tipos de citação.

Artigos de periódicos

Artigo padrão

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med.* 1996;124:76-9. Se o artigo tiver mais de seis autores, os seis primeiros nomes serão listados, seguidos de “et al.”: Bellone A, Monari A, Cortellaro F, Vettorello M, Arlati S, Coen D, et al. Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: Noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med.* 2004;32(9):11-9.

Organização como autor do artigo

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

Artigos sem autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:27-9.

Número com suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women’s psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Cartas ou outros tipos especiais de artigos

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson’s disease [carta]. *Lancet* 1996;347:1337.

Livros e outras monografias

Autor pessoal

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor ou compiladores como autor

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Capítulo de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. Pp. 465-78.

Anais de congresso

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Artigo apresentado em congresso

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Tese ou dissertação

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertação]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Outros tipos de materiais***Artigos de jornal***

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisuais

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Artigos ou livros no prelo

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. No prelo 1996.

Material eletrônico***Artigo de periódico em formato eletrônico***

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [série online] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5]; 1(1):[24 telas]. Disponível em: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm)

Monografia eletrônica

CDI, clinical dermatology illustrated [monografia em CDROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tabelas

As tabelas, quadros e figuras devem ser apresentados junto ao texto. Abreviaturas utilizadas devem ser explicadas.

Abreviaturas

O uso de abreviaturas deve ser mínimo, porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. O título não deve conter abreviaturas.

Experiências com seres humanos e animais

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da Revista HCPA devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: Declaration of Helsinki; e Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). Além destes documentos internacionais, deverão ser seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e complementares) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA. A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7.

PÁGINA DE ROSTO

Título em português e inglês; Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem; correio eletrônico do autor de contato.

CORPO DO ARTIGO

Resumos em português e inglês; Unitermos em português e Keywords em inglês; Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas explicadas em notas no final das tabelas; Figuras numeradas com números arábicos; O texto inclui todas as divisões principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões); Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título; No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem seguidos da abreviatura

entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras; Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

REFERÊNCIAS

Todas as referências são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses; As referências foram conferidas e formatadas cuidadosamente. Os títulos de periódico foram abreviados conforme o Index Medicus; O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os seis primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

FORMATO GERAL

O artigo está digitado em espaço simples, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de 2 cm, fonte Times New Roman tamanho 11.