

Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016

Antimicrobial consumption and its impact on bacterial resistance in a public hospital in Pará State, Brazil, from 2012 to 2016

Diego Moreno Fernandes Furtado¹, Vinicius Sousa da Silveira¹, Irna Carla do Rosário Souza Carneiro², Danielle Moreno Fernandes Furtado¹, Monica Pereira Kilishek³

¹ Universidade do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil

² Universidade Federal do Pará, Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde, Belém, Pará, Brasil

³ Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar o perfil de consumo de antimicrobianos e o seu impacto na resistência bacteriana em um hospital universitário do estado do Pará, Região Norte do Brasil, entre 2012 e 2016. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram selecionadas 279 hemoculturas de pacientes adultos, de ambos os sexos, internados em enfermarias e no Centro de Terapia Intensiva (CTI), para posterior análise dos resultados de culturas de espécimes clínicos. **RESULTADOS:** As infecções primárias de corrente sanguínea representaram 60,2% do total. Os bacilos Gram-negativos (BGN) foram os microrganismos mais frequentes (51,3%), dos quais os fermentadores mostraram-se resistentes a ceftazidima (83,0%) e a cefepima (76,1%). A resistência do *Staphylococcus aureus* a clindamicina e a oxacilina atingiu 57,4% e 48,9%, respectivamente. Houve redução, estatisticamente significativa, do consumo global de piperacilina + tazobactam e de vancomicina. No CTI, observou-se a redução do consumo de ceftriaxona, oxacilina, piperacilina + tazobactam e vancomicina e o aumento do consumo de amicacina e meropeném (todos estatisticamente significativos). Os BGN fermentadores e o *S. aureus* apresentaram correlação positiva e não linear entre o aumento do percentual de resistência e o consumo de cefepima e oxacilina, respectivamente. **CONCLUSÃO:** O consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana variaram durante o período analisado, destacando-se a correlação positiva e não linear entre o aumento do consumo de cefepima e oxacilina e o recrudescimento das cepas de BGN fermentadores e *S. aureus* resistentes, respectivamente.

Palavras-chave: Uso de Medicamentos; Farmacorresistência Bacteriana Múltipla; Anti-infecciosos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the profile of antibiotic consumption and its impact on bacterial resistance in a university hospital in Pará State, Northern Brazil, from 2012 to 2016. **MATERIALS AND METHODS:** A total of 279 blood cultures from adult patients, both sexes, admitted to wards and Intensive Care Unit (ICU), were selected for further analysis of clinical specimen culture results. **RESULTS:** Primary bloodstream infections accounted for 60.2% of the total. Gram-negative bacilli (GNB) were the most frequent microorganisms (51.3%), of which the fermenters were resistant to ceftazidime (83.0%) and cefepime (76.1%). *Staphylococcus aureus* resistance to clindamycin and oxacillin reached 57.4% and 48.9%, respectively. There was a statistically significant reduction in overall consumption of piperacillin + tazobactam and vancomycin. In ICU, there was reduction in ceftriaxone, oxacillin, piperacillin + tazobactam and vancomycin consumption and increase in amikacin and meropenem consumption (all statistically significant). Fermentative GNB and *S. aureus* showed a positive and nonlinear correlation between the increase of resistance rates and cefepime and oxacillin consumption, respectively. **CONCLUSION:** Antimicrobial consumption and its impact on bacterial resistance varied over the study period, highlighting the positive and nonlinear correlation between increased cefepime and oxacillin consumption and the recrudescence of fermenting GNB strains and resistant *S. aureus* strains, respectively.

Keywords: Drug Utilization; Multiple Antibacterial Drug Resistance; Anti-Infective Agents.

Correspondência / Correspondence:

Diego Moreno Fernandes Furtado
Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, campus II
Trav. Perebebuí, 2623. Bairro: Marco. CEP: 66080-008 – Belém, Pará, Brasil
E-mail: diegofurtado1992@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são substâncias de origem natural ou sintética que agem sobre os microrganismos inibindo seu crescimento ou causando sua destruição, sendo utilizados de modo profilático e/ou terapêutico, constituindo um avanço farmacológico de suma importância e larga utilização¹.

O consumo de antimicrobianos pode ser avaliado por diversos métodos. A Organização Mundial da Saúde preconiza a classificação Anatômica Terapêutica Química (*Anatomical Therapeutic Chemical – ATC*) que, em conjunto com a Dose Diária Definida (*Defined Daily Dose – DDD*), formam o sistema ATC/DDD, medida internacional cujo objetivo é determinar o consumo real no ambiente hospitalar, além de estabelecer um perfil de utilização dos fármacos e permitir comparações entre as diversas instituições. A DDD é a dose média de manutenção diária de um medicamento na sua principal indicação, em pacientes adultos, com 70 kg, por via de administração, sendo expressa em quantidade de princípio ativo^{2,3}.

O uso indiscriminado de antimicrobianos contribui para o desenvolvimento de resistência bacteriana. Além disso, o uso abusivo desses fármacos pode originar bactérias multirresistentes, definidas como aquelas não suscetíveis a, pelo menos, um agente em três ou mais categorias de antimicrobianos^{4,5}.

A busca por melhores resultados, para tentar controlar o consumo desses fármacos, faz-se por meio de programas de racionalização do uso de antimicrobianos, como o Antimicrobial Stewardship, definido pelas sociedades americanas Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America e Pediatric Infectious Diseases Society como intervenções coordenadas destinadas a melhorar e a quantificar o uso apropriado de antimicrobianos por escolha do melhor esquema antibiótico. Dentre os benefícios, destacam-se a melhor evolução do paciente, a redução de eventos adversos, a melhora das taxas de suscetibilidade aos antimicrobianos escolhidos e a otimização do uso dos recursos⁶.

Portanto, para otimizar o controle das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), objetivou-se determinar o perfil de consumo de antimicrobianos e seu impacto na resistência bacteriana no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), em Belém, estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram respeitados os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, assim como as normas de pesquisa envolvendo seres humanos previstas na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUIBB, via Plataforma Brasil, por meio do parecer nº 1.852.513, de 6 de dezembro de 2016.

Foi realizado um estudo observacional e transversal no período de janeiro a abril de 2017. As informações pertinentes (gênero e faixa etária dos pacientes e topografia da infecção) foram compiladas a partir das fichas referentes às IRAS bacterianas, em protocolo próprio. Para a realização da análise estatística de cunho analítico, os dados encontrados foram submetidos aos testes qui-quadrado de aderência, independência e partição e ANOVA, utilizando o *software* BioEstat® v5.3, adotando-se nível de significância $\alpha = 0,05$ ou 5% para a tomada de decisão.

Foram incluídas, de forma censitária (na totalidade), na pesquisa, 279 hemoculturas positivas referentes às IRAS bacterianas em pacientes adultos internados em enfermarias (Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Pneumologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias) e no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do local de estudo entre 2012 e 2016. Foram excluídas as fichas de pacientes pediátricos, pois a definição de DDD não se aplica a eles, de pacientes com infecções comunitárias e/ou de origem não bacteriana e cujos dados estivessem incompletos e/ou incompreensíveis. Foram incluídos os cocos Gram-positivos e os bacilos Gram-negativos (BGN) fermentadores e não fermentadores.

As bactérias foram classificadas, conforme o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, em "sensível" e "resistente", por métodos de disco difusão e gradiente de difusão e automatizado (Vitek®). Em relação à topografia da infecção, foram considerados: infecção primária de corrente sanguínea (IPCS), infecção secundária de corrente sanguínea (ISCS), infecção do trato respiratório (ITR), infecção de pele e partes moles (IPPM), infecção abdominal (IABD) e endocardite – os três últimos foram incluídos na variável "Outras", por sua pequena prevalência.

Foram escolhidos os 20 antimicrobianos mais utilizados para o tratamento das infecções causadas pelos patógenos selecionados, sendo consideradas apenas as apresentações parenterais dos mesmos: amicacina, ampicilina, ampicilina + sulbactam, cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, colistina, ertapeném, gentamicina, imipeném, linezolida, meropeném, oxacilina, piperacilina + tazobactam, polimixina B, sulfametoxazol + trimetoprim, tigeciclina, vancomicina. Para mensurar o perfil de consumo, foi realizado o cálculo da DDD/100 leitos/ano, por meio da fórmula disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): $DDD/100 \text{ leitos/ano} = A \times 100 / B \times P$, sendo: A = quantidade total do medicamento consumido no período de tempo considerado (em UI ou g); B = DDD estabelecida para o medicamento; e P = número de pacientes-dia no mesmo período de tempo considerado. Foram utilizados, nos cálculos, os valores da DDD estabelecidos para cada medicamento conforme o ATC/DDD Index 2017⁷.

Os valores referentes à quantidade total dos medicamentos consumidos foram obtidos por meio

dos relatórios anuais de dispensa de medicamentos, produzidos pela Farmácia do HUIBB. Para a comparação entre o consumo de antimicrobianos e o seu impacto na resistência bacteriana, os dados obtidos foram dispostos em gráficos, sendo as informações analisadas a fim de verificar se estas variáveis sofreram alterações semelhantes.

O número de pacientes/dia nas enfermarias foi fornecido pela Divisão de Arquivo Médico e Estatística. Em relação ao CTI, os valores referentes a 2012 e 2013 foram fornecidos pelo próprio setor; nos anos seguintes, pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. O número de pacientes/dia é calculado pela fórmula: N° paciente/dia = $O \times N \times T$, em que O = índice de ocupação de leitos (número de leitos ocupados/número total de leitos), N = número de leitos disponíveis e T = período (em dias).

RESULTADOS

No período do estudo, foram realizadas 505 hemoculturas no HUIBB. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram avaliados dados de 279 hemoculturas.

Ao analisar a topografia das infecções (Tabela 1), as IPCS foram as mais prevalentes ($p < 0,0001$), respondendo por 168 casos (60,2%), seguidas por ISCS e ITR, com 17,2% cada.

Tabela 1 – Distribuição dos isolados de hemoculturas realizadas no HUIBB, no período de 2012 a 2016, segundo gênero e faixa etária do paciente e topografia da infecção

Variáveis	Distribuição de frequência	
	N	%
Gênero*		
Feminino	145	52,0
Masculino	134	48,0
Faixa etária (anos) [†]		
< 40	75	26,9
40 a 59	81	29,0
60 a 79	87 [§]	31,2
≥ 80	36	12,9
Topografia [‡]		
Infecção primária de corrente sanguínea	168 [§]	60,2
Infecção secundária de corrente sanguínea	48	17,2
Infecção do trato respiratório	48	17,2
Outras	15	5,4
Total	279	100,0

* $p > 0,05$ ($p = 0,5522$, teste qui-quadrado de aderência); [†] $p \leq 0,05$ ($p < 0,001$, teste qui-quadrado de aderência); [‡] $p \leq 0,05$ ($p < 0,0001$, teste qui-quadrado de partição); [§] Estatisticamente significativo.

Os BGN foram os mais prevalentes (143; 51,3%) ($p = 0,7149$), com predomínio de cepas fermentadoras (88; 31,6%), sendo as mais frequentes *Klebsiella* spp. (18,3%) (*Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca*) e *Escherichia coli* (6,8%). Quanto aos não fermentadores (55; 19,7%), os mais frequentes foram *Pseudomonas aeruginosa* (6,8%) e *Acinetobacter* spp. (6,5%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos isolados de hemoculturas realizadas no HUIBB, no período de 2012 a 2016, segundo a espécie isolada

Espécies	Frequência	
	N	%
Cocos Gram-positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	47	16,8
<i>Staphylococcus</i> spp. coagulase-negativa	56*	20,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23	8,2
<i>Enterococcus</i> spp.	10	3,6
Bacilos Gram-negativos		
<i>Enterobacter</i> spp. [†]	10	3,6
<i>Escherichia coli</i> [†]	19	6,8
<i>Klebsiella</i> spp. [†]	51	18,3
<i>Proteus mirabilis</i> [†]	2	0,7
<i>Serratia marcescens</i> [†]	6	2,1
<i>Acinetobacter</i> spp. [‡]	18	6,5
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i> [‡]	10	3,6
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i> [‡]	1	0,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [‡]	19	6,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [‡]	6	2,1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i> [‡]	1	0,4
Total	279	100,0

$p \leq 0,05$ ($p < 0,0001$, teste qui-quadrado de partição); * Estatisticamente significativo; [†] Fermentadores; [‡] Não fermentadores.

Dentre os cocos Gram-positivos (136; 48,7%) (Tabela 2), predominaram os *Staphylococcus* spp. coagulase-negativa (20,1%), sendo *Staphylococcus hominis* e *Staphylococcus haemolyticus* os mais frequentes.

Na análise do consumo global do HUIBB em DDD/100 leitos/ano (Tabela 3), notou-se uma diminuição do uso dos betalactâmicos entre 2012 e 2016, sendo estatisticamente significativa a redução do consumo de piperacilina + tazobactam ($p = 0,0492$). Também foi estatisticamente significativa a diminuição do consumo do glicopeptídeo vancomicina ($p = 0,0398$).

No que diz respeito ao consumo no CTI do HUIBB, em DDD/100 leitos/ano (Tabela 4), também houve redução estatisticamente significativa do consumo de piperacilina + tazobactam ($p = 0,0185$) e de vancomicina ($p = 0,0395$), assim como de ceftriaxona ($p = 0,0324$) e de oxacilina ($p = 0,0063$). Ademais, no CTI, houve um aumento dos consumos de amicacina ($p = 0,0221$) e meropeném ($p = 0,0348$).

As cepas de *Staphylococcus aureus* encontradas apresentaram elevados índices de resistência à clindamicina (57,4%) e níveis decrescentes de resistência à oxacilina ao longo do tempo (Tabela 5). Ao correlacionar o consumo de oxacilina ao perfil de resistência desses microrganismos, notou-se, entre 2012 e 2015, um padrão positivo e não linear (as alterações no consumo levando a alterações semelhantes no perfil de resistência) (Figura 1).

Os BGN fermentadores encontrados no presente estudo apresentaram elevados índices de resistência às cefalosporinas de terceira e quarta geração

(83,0% para ceftazidima e 76,1% para cefepima) (Tabela 6), tendo predominado o perfil fenotípico de enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (*extended-spectrum beta-lactamases* – ESBL). Ao correlacionar o consumo de cefepima e

o perfil de resistência (Figura 2), também foi possível observar um padrão positivo e não linear entre 2012 e 2013 e entre 2014 e 2016. No período do estudo, não houve isolados com resistência aos carbapenêmicos.

Tabela 3 – DDD/100 leitos/ano global dos antimicrobianos pesquisados no HUIBB de 2012 a 2016

Medicamento	DDD/100 pacientes/ano					p-valor
	2012	2013	2014	2015	2016	
Amicacina	1,07	1,76	1,63	0,64	1,83	0,3977
Ampicilina	0,16	0,13	0,06	0,05	0,01	0,7749
Ampicilina + sulbactam	0,14	0,04	–	–	0,13	0,6344
Cefepima	15,29	5,32	3,11	15,30	19,02	0,3977
Ceftazidima	2,78	3,68	2,51	2,52	2,05	0,7802
Ceftriaxona	12,78	10,71	13,14	12,88	13,29	0,8922
Ciprofloxacino	3,82	3,33	3,04	3,98	3,96	0,6979
Clindamicina	4,91	3,54	3,15	3,88	5,43	0,4459
Colistina	0,01	–	–	–	0,46	0,9838
Ertapeném	0,39	0,62	1,00	0,35	0,34	0,5677
Gentamicina	0,27	0,12	0,14	0,18	0,24	0,7828
Imipeném	4,14	5,14	6,22	4,99	3,79	0,4998
Linezolida	0,12	0,09	0,21	0,08	0,06	0,5678
Meropeném	0,50	1,02	0,78	0,68	0,54	0,8188
Oxacilina	20,68	13,87	18,40	15,66	13,83	0,6689
Piperacilina + tazobactam	7,03	5,99	3,96	3,48	3,31	0,0492*
Polimixina B	0,28	0,19	0,40	0,45	0,35	0,8566
Sulfametoxazol + trimetoprim	3,03	4,32	3,98	4,72	4,31	0,7623
Tigeciclina	0,02	–	0,05	0,11	0,06	0,8988
Vancomicina	4,47	3,38	3,30	3,41	2,50	0,0398*

* Estatisticamente significativo: $p \leq 0,05$ (ANOVA – uma escolha). Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

Tabela 4 – DDD/100 leitos/ano dos antimicrobianos pesquisados no CTI do HUIBB de 2012 a 2016

Medicamento	DDD/100 pacientes/ano					p-valor
	2012	2013	2014	2015	2016	
Amicacina	1,64	5,30	5,42	3,86	5,44	0,0221*
Ampicilina	1,29	–	–	–	–	0,9987
Ampicilina + sulbactam	–	0,89	–	–	0,22	0,8997
Cefepima	35,52	9,19	5,92	18,72	28,37	0,4329
Ceftazidima	2,35	1,46	2,55	2,55	1,14	0,7876
Ceftriaxona	22,31	11,74	13,48	10,25	11,28	0,0324*
Ciprofloxacino	13,52	12,23	7,67	13,52	8,82	0,5466
Clindamicina	6,42	2,99	4,13	1,89	6,49	0,9234
Colistina	0,16	–	–	–	8,82	0,0123*
Ertapeném	2,37	1,14	1,91	1,73	0,37	0,3566
Gentamicina	1,74	1,35	0,43	2,49	2,76	0,7867
Imipeném	24,63	27,67	31,99	35,48	24,50	0,8897
Linezolida	1,04	0,84	2,49	0,09	0,28	0,8873
Meropeném	3,52	6,32	7,45	4,38	8,15	0,0348*
Oxacilina	26,54	5,92	26,82	5,40	12,27	0,0063*
Piperacilina + tazobactam	27,55	18,69	16,80	11,71	12,26	0,0185*
Polimixina B	1,26	1,91	6,37	7,01	3,46	0,6578
Sulfametoxazol + trimetoprim	19,91	15,32	15,52	25,52	23,12	0,0784
Tigeciclina	0,40	–	0,72	1,51	0,41	0,8874
Vancomicina	32,90	24,44	27,02	28,05	22,51	0,0395*

* Estatisticamente significativo: $p \leq 0,05$ (ANOVA – uma escolha). Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

Tabela 5 – Perfil de resistência dos isolados de hemoculturas realizadas no HUIBB, de 2012 a 2016, positivas para *S. aureus*, conforme o ano

Medicamento	Staphylococcus aureus (N=47)										Total	
	2012 (N=5)		2013 (N=7)		2014 (N=19)		2015 (N=4)		2016 (N=12)		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Oxacilina	3	60,0	3	42,9	12	63,2	1	25,0	4	33,3	23	48,9
Clindamicina	4	80,0	4	57,1	13	68,4	3	75,0	3	25,0	27	57,4
Sulfametoxazol + trimetoprima	1	20,0	4	57,1	3	15,8	1	25,0	5	41,7	14	29,8
Vancomicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Linezolida	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

Tabela 6 – Perfil de resistência dos isolados de hemoculturas realizadas no HUIBB, de 2012 a 2016, positivas para bacilos Gram-negativos fermentadores, conforme o ano

Medicamento	Bacilos Gram-negativos fermentadores (N=88)										Total	
	2012 (N=8)		2013 (N=11)		2014 (N=27)		2015 (N=20)		2016 (N=22)		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Ciprofloxacino	4	66,7*	6	54,5	8	33,3*	9	45,0	14	63,6	41	46,6
Ceftazidima	6	85,7*	7	63,6	22	81,5	18	90,0	20	95,2*	73	83,0
Cefepima	5	71,4*	6	66,7*	18	78,3	18	90,0	20	95,2*	67	76,1
Meropeném	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipeném	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ertapeném	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacilina + tazobactam	-	-	4	40,0*	3	15,0*	5	25,0	5	23,8*	17	19,3
Amicacina	2	28,4*	1	9,1	3	11,1	1	5,0	-	-	7	8,0
Gentamicina	2	50,0*	5	45,5	14	51,9	13	65,0	9	47,4*	43	48,9
Sulfametoxazol + trimetoprima	6	75,0	5	50,0*	13	72,2*	NT	NT	3	100,0*	27	30,7
Tigeciclina	-	-	-	-	-	-	1	5,0	2	14,3*	3	3,4
Colistina	NT	NT	-	-	4	22,2	3	15,0	-	-	7	8,0

* Nos casos assinalados, nem todas as cepas foram testadas para o antimicrobiano em questão. Dessa forma, a porcentagem foi calculada em cima do número de testes de sensibilidade realizados. NT: Não testado. Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

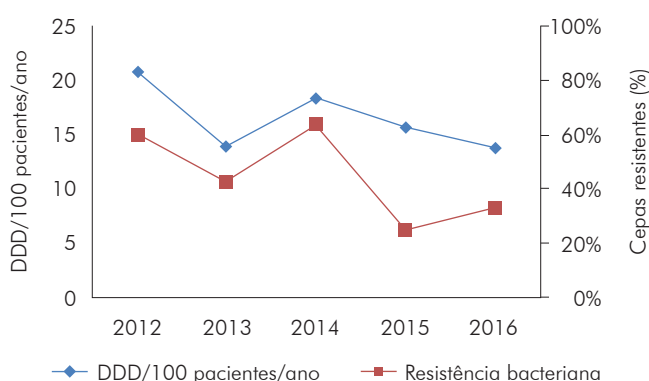


Figura 1 – Relação entre o consumo e a taxa de resistência à oxacilina em cepas de *S. aureus* isoladas em hemoculturas no HUIBB, de 2012 a 2016

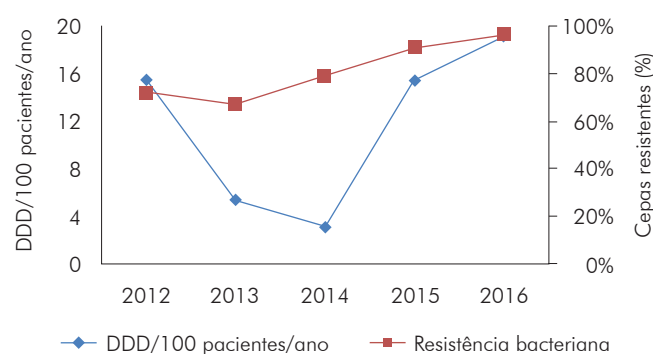


Figura 2 – Relação entre o consumo de cefepima e a taxa de resistência à cefepima em cepas de bacilos Gram-negativos fermentadores isolados em hemoculturas no HUIBB, de 2012 a 2016

DISCUSSÃO

Uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso racional de medicamentos está relacionada aos antimicrobianos. O aumento da resistência bacteriana a vários agentes acarreta maiores cuidados no manejo de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde. Monitorar o consumo de antimicrobianos pode auxiliar avaliações em diversos níveis, como hábitos de prescrição, introdução de novas drogas e variação da flora bacteriana local⁸.

A utilização de antimicrobianos varia consideravelmente de hospital para hospital, nas diversas enfermarias, especialidades, etc. Assim, devem-se estudar, de maneira ampla, as características de consumo de um órgão, visando estabelecer as prioridades de atuação.

Neste estudo, foram analisadas as variações de consumo de 20 antimicrobianos utilizados nas enfermarias e no CTI de um hospital universitário da Região Norte do Brasil ao longo de cinco anos.

A maior prevalência de IPCS discorda dos resultados encontrados em um hospital de referência do norte do estado de Minas Gerais, em que houve maior frequência de infecções do trato urinário⁹. As IPCS são definidas como infecções de consequências sistêmicas graves, bacteremia ou sepse, sem foco primário identificável. O maior número de IPCS pode estar relacionado ao uso de dispositivos intravasculares (cateteres venosos centrais e periféricos), muito frequentes em pacientes que mantêm longa permanência no hospital e que são mais suscetíveis às infecções¹⁰.

As IPCS representam uma das principais causas de morbimortalidade intra-hospitalar, sendo sua gravidade ainda maior no CTI. De acordo com dados de 2016 publicados pela ANVISA, das 16.949 notificações com a identificação de microrganismos causadores das IPCS em UTI adulto, em 2016, os mais frequentes foram *Staphylococcus* spp. coagulase-negativa (18,9%), *K. pneumoniae* (18,2%) e *S. aureus* (14,1%)¹¹. Embora o pequeno número de IPCS no CTI do HUJBB, nesse mesmo ano, tenha sido causado por variadas bactérias, ao analisar o hospital como um todo, entre 2012 e 2016, os agentes mais frequentes foram os mesmos encontrados pelo estudo publicado pela ANVISA.

O consumo de vancomicina sofreu decréscimo de aproximadamente 44%, o que também ocorreu no CTI, em menor proporção (31,5%). A vancomicina é um dos principais recursos utilizados no tratamento de infecções por *S. aureus* resistentes à metilina/oxacilina (MRSA/ORSA); logo, a resistência a esses fármacos gera enorme preocupação. Apesar da ausência de cepas estafilocócicas resistentes à vancomicina, o consumo dessa droga diminuiu. Isso pode ser explicado pela ação do programa de racionalização de antimicrobianos exercendo maior controle sobre o uso desse fármaco, além do uso de drogas menos complexas e efetivas contra essas cepas, como o sulfametoxazol + trimetoprima. A diminuição do

consumo de vancomicina também pode ser explicada pela redução de 26,7% da frequência de isolados de MRSA no período analisado.

A elevada resistência de *S. aureus* à clindamicina foi também observada em um estudo realizado em um hospital terciário, entre 2012 e 2014, que encontrou altos índices de resistência (46,7%)¹².

Em relação ao *S. aureus* e à oxacilina, o presente estudo diverge da literatura. A resistência à oxacilina não apresentou um padrão fixo, discordando da revisão bibliográfica que verificou um crescimento contínuo em instituições hospitalares em nível mundial ao longo do tempo¹³. Além disso, os níveis de resistência encontrados foram maiores do que os verificados por outros estudos, estando em torno de 35%^{12,14}.

Ao correlacionar o consumo de oxacilina e a resistência apresentada pelo *S. aureus*, o padrão positivo e não linear observado foi discordante em relação a um estudo realizado em uma instituição hospitalar de São Paulo, cujos resultados não evidenciaram uma correlação estatisticamente significativa entre essas duas variáveis ($p = 0,15$)¹⁵. Como alternativa para o tratamento de cepas estafilocócicas resistentes à oxacilina, pode-se utilizar vancomicina e linezolida, pois não foram encontradas cepas resistentes a esses antimicrobianos.

A redução de aproximadamente 53% no consumo de piperacilina + tazobactam difere de um estudo realizado em um hospital de São Paulo, entre 1995 e 2006, que encontrou um aumento estatisticamente significativo do consumo da penicilina de amplo espectro do grupo das ureidopenicilinas em questão¹⁵. Isso pode ser explicado principalmente pela maior suscetibilidade de cepas de *P. aeruginosa* à amicacina, com nível de resistência global de 22,2% entre 2012 e 2016. O consumo de amicacina aumentou cerca de 71% no período analisado. Esse padrão também foi observado no CTI, com redução de cerca de 55,5% no uso de piperacilina + tazobactam, associado aos elevados índices de resistência encontrados.

No CTI, os consumos de ceftriaxona e oxacilina sofreram reduções aproximadas de 49,5% e 53,8%, respectivamente. Isso é decorrente do grande número de *Klebsiella* spp. e de cepas de estafilococos resistentes, nessa ordem.

Ainda em relação ao CTI, a utilização de amicacina e meropeném aumentou em cerca de 231,7% e 131,5%, respectivamente. O maior consumo de amicacina pode ser explicado pela grande suscetibilidade das cepas encontradas no CTI, em que praticamente todos os BGN fermentadores e *P. aeruginosa* (além de 40% dos espécimes de *Acinetobacter* spp.) eram sensíveis. Em relação ao meropeném, o aumento no consumo pode ser explicado pela grande suscetibilidade dos BGN fermentadores encontrados; outro fato que pode explicar tal aumento é a presença de muitos espécimes Gram-negativos fermentadores ESBL positivos, o que inviabilizaria o uso de penicilinas e cefalosporinas, visto

que a maioria, com poucas exceções para o cefepima, é ineficaz diante de germes ESBL positivos, tornando os carbapenêmicos uma das principais estratégias de tratamento.

Em relação aos BGN fermentadores, os elevados índices de resistência às cefalosporinas encontrados discordam do observado em outro hospital terciário, de 2012 a 2014¹², os quais foram inferiores quando comparados com o presente estudo. A elevada utilização de cefepima, a partir de 2014, pode ter contribuído para os altos índices de resistência entre 2014 e 2016, pois houve um aumento de mais de 500% no consumo dessa droga. Além disso, as baixas taxas de suscetibilidade podem ser explicadas pela grande quantidade de cepas ESBL positivas. Nesse sentido, a terapia empírica, na suspeita de infecções por BGN fermentadores, deve ser baseada no uso de carbapenêmicos, pois não foram identificados germes resistentes a essa classe de antimicrobianos.

CONCLUSÃO

As IPCS foram causadas, em sua maioria, por BGN, com destaque para os fermentadores, com padrão fenotípico de produção de ESBL. Os *S. aureus* foram resistentes à oxacilina em quase metade dos isolados. Houve redução significativa do consumo (global e no CTI) de piperacilina + tazobactam e de vancomicina, assim como consumo menor de ceftriaxona e oxacilina, paralelo às elevações do consumo de amicacina e meropeném. Ao relacionar o consumo e o perfil de resistência bacteriana,

houve correlação positiva e não linear entre o consumo de cefalosporinas de quarta geração e o recrudescimento de cepas de BGN fermentadores multirresistentes e entre oxacilina e *S. aureus* resistentes. Diante do exposto, observa-se que o uso racional de antimicrobianos no ambiente hospitalar e o monitoramento da dinâmica de resistência bacteriana são fundamentais para reduzir a emergência de microrganismos resistentes causadores de IRAS aos pacientes.

APOIO FINANCEIRO

Os autores não receberam apoio financeiro, sendo os custos necessários para a realização da pesquisa supridos por financiamento próprio.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver qualquer tipo de conflito de interesse, seja de natureza pessoal, comercial, política, acadêmica ou financeira, capaz de influenciar no processo de elaboração ou avaliação dos manuscritos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram com a idealização do estudo, a análise e a interpretação dos dados e com a redação do manuscrito, aprovando a versão final publicada. Declaram-se responsáveis pelo conteúdo integral do artigo, garantindo sua precisão e integridade.



REFERÊNCIAS

- 1 Mota LM, Vilar FC, Dias LBA, Nunes TF, Moriguti JC. Uso racional de antimicrobianos. Medicina (Ribeirão Preto). 2010;43(2):164-72.
- 2 Onzi PS, Hoffman SP, Camargo AL. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. R Bras Farm Hosp Serv Saude. 2011 mai/ago;2(2):20-5.
- 3 World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 16th ed. Oslo: WHO; 2013.
- 4 Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 dic;33(10):692-9.
- 5 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3):268-81.
- 6 Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016 May;62(10):e51-77.
- 7 World Health Organization. ATC/DDD index [Internet]. Oslo: WHO; 2017 [cited 2017 Sep 22]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- 8 Tavares NUL, Bertoldi AD, Muccillo-Baisch AL. Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil. Cad Saude Publica. 2008 ago;24(8):1791-800.
- 9 Costa FM, Soares AP, Batista LB, Carneiro JA, Santos JAD. Infecção hospitalar: distribuição topográfica e microbiológica em um hospital público de ensino. J Health Sci Inst. 2014;32(3):265-70.
- 10 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013. (Série segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde; v. 2).

- 11 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº 16: avaliação dos indicadores nacionais das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2016. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017.
- 12 Santana TR, Lima Jr AA, Lobo IMF, Araújo JG. Infecção de corrente sanguínea em um hospital terciário. Rev Soc Bras Clin Med. 2016 jan-mar;14(1):22-6.
- 13 Lima MFP, Borges MA, Parente RS, Victória Jr RC, Oliveira ME. *Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares – revisão de literatura. Rev Uninga Rev. 2015 jan-mar;21(1):32-9.
- 14 Dallacorte TS, Indras DM, Teixeira JJV, Peder LD, Silva CM. Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de hemoculturas realizadas em hospitais particulares. Rev Inst Adolfo Lutz. 2016;75:1702.
- 15 Hidalgo SR. 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]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 2008. 103 p.

Recebido em / Received: 6/5/2018
Aceito em / Accepted: 19/9/2018

Como citar este artigo / How to cite this article:

Furtado DMF, Silveira VS, Carneiro ICRS, Furtado DMF, Kilishek MP. Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. Rev Pan Amaz Saude. 2019;10:e201900041. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-6223201900041>