



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS E MULTIRRESISTÊNCIA**  
**BACTERIANA EM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA DE HOSPITAL**  
**UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO, 2004-2006**

**THALITA SILVA JACOBY**  
**ORIENTADORA: PROF<sup>ª</sup> DR<sup>ª</sup> LEILA BELTRAMI MOREIRA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**PORTO ALEGRE, 2008**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS E MULTIRRESISTÊNCIA  
BACTERIANA EM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA DE HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO, 2004-2006**

**THALITA SILVA JACOBY  
ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> LEILA BELTRAMI MOREIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção de  
grau de Mestre em Medicina

**PORTO ALEGRE, FEVEREIRO DE 2008**

**J17a Jacoby, Thalita Silva**

Associação entre consumo de antimicrobianos e multirresistência bacteriana em centro de terapia intensiva de hospital universitário brasileiro, 2004-2006 / Thalita Silva Jacoby ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2008.  
108 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.  
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Epidemiologia 2. Resistência bacteriana a drogas 3. Infecção hospitalar 4. Unidades de terapia intensiva I. Moreira, Leila Beltrami II. Título.

NLM: WC 195

## DEDICATÓRIA

---

Ao meu marido, **Alexandre Ozório Kloppenburg**, por ser meu porto seguro nesta etapa importante da minha vida, pelo amor, companheirismo, compreensão e incentivo.

Ao meu filho, **Arthur Jacoby Kloppenburg**, por ele existir e ser a luz da minha vida.

Aos meus pais, **Carlos Luthero Jacoby e Maria Elody Jacoby**, pelo exemplo de vida, pelo amor, pela confiança na minha capacidade e por me ensinarem os valores e caminhos para chegar até aqui.

E a toda minha família, por serem grandes incentivadores do meu trabalho.

## AGRADECIMENTOS

---

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)** e à **Faculdade de Medicina**, por oportunizar minha formação.

Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, pela oportunidade de crescimento profissional e desenvolvimento deste estudo.

À minha orientadora, **Leila Beltrami Moreira**, por confiar na minha capacidade, pela sua disponibilidade, dedicação, comprometimento e profissionalismo durante a elaboração desta dissertação.

Ao meu chefe e colaborador, **Ricardo de Souza Kuchenbecher**, pelo incentivo e pelas inúmeras e imprescindíveis contribuições neste trabalho.

À minha grande amiga e colega de mestrado, **Farmacêutica Mayde Sadi Torriani**, pela parceria nas longas horas de estudo e estímulo nos momentos difíceis.

Às minhas chefes do Serviço de Farmácia, **Simone Dalla Pozza Mahmud e Jacqueline Martimbiancho**, pela amizade, apoio e incentivo.

Aos meus colegas da CCIH, **Loriane Konkewicz, Nádia Mora Kuplich, Márcia Pires e Guilherme Becker Sander**, pelas opiniões e auxílio nesses últimos meses.

Ao meu amigo e colega da CCIH, **Rodrigo Pires dos Santos**, pelas colaborações e análise crítica do texto.

Às minhas colegas da Farmácia, **Daiandy da Silva, Luciana dos Santos e Jaqueline Misturini**, pelo coleguismo durante esses anos.

Às acadêmicas da Faculdade de Farmácia, **Clarissa Gomes, Roberta Maciel Pletz, Cristiane Thiesen Rigon, Paula Guzatto e Juliana Winter**, pela dedicação durante a coleta de dados.

Ao acadêmico da Faculdade de Farmácia, **Lucas Magedanz**, pelo apoio durante a coleta, digitação dos dados e sugestões pertinentes.

À estatística, **Vânia Naomi Hirkata**, pelo auxílio na resolução de questões estatísticas.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ATC:** *Anatomical Therapeutical Chemical*

**ATP:** Adenosina trifosfato

**CCIH:** Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

**CDC:** *Centers for Disease Control and Prevention*

**CTI:** Centro de Terapia Intensiva

**DDD:** Dose Diária Definida ou *Defined Daily Dose*

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico

**DOT:** *Number of Days of Therapy*

**DPD:** *Daily Prescribed Dose*

**DURG:** *Drug Utilization Research Group*

**VER:** Enterococo resistente a vancomicina

**GMR:** Germes multirresistentes

**HCPA:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**ICS:** Infecções de corrente sanguínea

**IH:** Infecções Hospitalares

**mRNA:** Ácido ribonucleico mensageiro

**MRSA:** *Staphylococcus aureus* metilina resistente

**MS:** Ministério da Saúde

**MYSTIC:** *The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*

**NNISS:** *National Nosocomial Infections Surveillance System*

**NLN:** *Nordic Council on Medicines*

**NMD:** *Norwegian Medicinal Depot*

**OMS:** Organização Mundial da Saúde

**PBP:** *Penicillin-Binding Proteins*

**RNA:** Ácido ribonucleico

**SCOPE:** *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance*

**SENIC:** *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**tRNA:**Ácido ribonucléico de transporte

**WHO:** *World Health Organization*

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Mecanismos de ação dos antimicrobianos	12
<b>Tabela 2:</b> Taxas de mortalidade com terapia antimicrobiana adequada e inadequada em estudos recentes de pacientes com infecções bacterianas graves	17
<b>Tabela 3:</b> Mecanismos de resistência bacteriana	28

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>RESUMO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1</b>	<b>ANTIMICROBIANOS</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1.1</b>	<b>MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS</b> .....	<b>6</b>
3.1.1.1	Interferência na síntese da parede celular.....	7
3.1.1.2	Alterações na permeabilidade da membrana citoplasmática.....	8
3.1.1.3	Interferência na replicação do DNA.....	9
3.1.1.4	Interferência na síntese protéica.....	10
<b>3.2</b>	<b>INFECÇÕES HOSPITALARES</b> .....	<b>13</b>
<b>3.3</b>	<b>RESISTÊNCIA BACTERIANA</b> .....	<b>18</b>
3.3.1	ALTERAÇÃO NOS RECEPTORES DOS FÁRMACOS.....	21
3.3.2	REDUÇÃO DA PERMEABILIDADE DA MEMBRANA CELULAR.....	22
3.3.3	BOMBAS DE EFLUXO PARA FÁRMACOS.....	24
3.3.4	INATIVAÇÃO DE FÁRMACOS.....	25
<b>3.4</b>	<b>FATORES DE RISCO PARA EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS</b> .....	<b>29</b>
<b>3.5</b>	<b>MEDIDAS PARA CONTROLE DA EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA</b> .....	<b>33</b>
<b>3.6</b>	<b>AFERIÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS</b> .....	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>45</b>
<b>5.1</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>45</b>
<b>5.2</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>45</b>

6	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	46
7	<b>FONTE DE FINANCIAMENTO</b> .....	46
8	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	47
9	<b>ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	57
	ANTIMICROBIAL USE AND BACTERIAL RESISTANCE IN INTENSIVE CARE UNIT IN A UNIVERSITARY HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL.....	58
10	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS</b> .....	77
11	<b>ANEXOS</b> .....	79
	<b>ANEXO 1 – FICHA DE COLETA</b> .....	80
	<b>ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HCPA</b> .....	83
	<b>ANEXO 3 - CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE INFECÇÃO</b> .....	84
	<b>ANEXO 4 – DOSE DIÁRIA DEFINIDA DOS ANTIMICROBIANOS</b> .....	91
	<b>ANEXO 5 – FREQUÊNCIA DOS MICRORGANBISMOS IDENTIFICADOS NO ESTUDO</b> .....	92
	<b>ANEXO 6 – INSTRUÇÕES PARA SUBMISSÃO DO ARTIGO</b> .....	93
	<b>ANEXO 7 – CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS NO HCPA</b> .....	97

## RESUMO

**Introdução:** As IH são consideradas um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que entre 5 e 15% dos pacientes hospitalizados adquirem infecção durante a internação e aproximadamente 25% a 40% deles recebem antibiótico para tratamento ou profilaxia de infecções. A exposição a antimicrobianos exerce pressão seletiva sobre os microrganismos e é fator decisivo para a emergência de multirresistência.

**Objetivos:** Este estudo tem por objetivos (1) descrever o consumo de antimicrobianos através das taxas de DDD do CTI adulto e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de julho de 2004 a dezembro de 2006, (2) estimar a prevalência de GMR em isolados clínicos de pacientes do CTI, com diagnóstico de infecção hospitalar, (3) avaliar a correlação entre o consumo de antimicrobianos no CTI e no hospital com a prevalência de GMR nos isolados clínicos de pacientes do CTI, com diagnóstico de infecção hospitalar e (4) caracterizar o perfil de resistência dos GMR isolados em exames microbiológicos realizados em pacientes internados no CTI.

**Delineamento:** Estudo ecológico

**Métodos:** Foi aferido o consumo mensal de antimicrobianos, em gramas, em toda a instituição e no CTI, de julho de 2004 a dezembro de 2006, a partir dos quais foram calculadas as respectivas Doses Diárias Definidas/100 pacientes-dia (DDD). A DDD foi calculada para aminoglicosídeos, carbapenêmicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, glicopeptídeos, ampicilina sulbactam e piperacilina tazobactam. No mesmo período, foi avaliada a

prevalência de germes multirresistentes em isolados microbiológicos de todos pacientes adultos internados no CTI, com diagnóstico de infecção hospitalar adquirida antes ou após a admissão. Foi estimada a frequência de multirresistência em *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Serratia* spp, *Proteus* spp, *Acinetobacter* spp, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*, principais bactérias relacionadas à presença de resistência aos antimicrobianos em CTI. A associação entre o consumo de antimicrobianos e a prevalência de germes multirresistentes foi avaliada através do coeficiente de correlação de Spearman's.

**Resultados:** O consumo de piperacilina tazobactam, cefalosporinas e fluoroquinolonas aumentou significativamente durante o período, de 1,9 para 2,3 DDD/100 pacientes-dia ( $r= 0,61$ ;  $P < 0,01$ ), de 12,1 para 16,4 DDD/100 pacientes-dia ( $r= 0,60$ ;  $P < 0,01$ ) e de 4,7 para 10,3 DDD/100 pacientes-dia ( $r= 0,56$ ;  $P < 0,01$ ) respectivamente. Em contraste, o consumo de ampicilina sulbactam e aminoglicosídeos diminuiu de 9,8 para 1,6 DDD ( $r=-0,75$ ;  $P < 0,01$ ) e de 4,7 para 4,4 DDD ( $r=-0,60$ ;  $P < 0,01$ ), respectivamente. Considerando-se somente o consumo de antimicrobianos do CTI, apenas as DDD de piperacilina-tazobactam e ampicilina-sulbactam variaram no tempo, elevando-se de 6,8 para 9,0 DDD/100 pacientes-dia ( $r=0,57$ ;  $P < 0,01$ ) e diminuindo de 22,0 para 3,8 DDD/100 pacientes-dia ( $r=-0,37$ ;  $P=0,04$ ), respectivamente. Foram incluídos no estudo 1.490 isolados microbiológicos, e GMR foram identificados em 31,3% (466) dos isolados – 45,3% (190) entre microrganismos Gram positivos e 31,9% (276) entre Gram negativos. Houve aumento na taxa de *Klebsiella* spp resistente à meropenem ( $r=0,76$ ;  $P=0,01$ ), *Acinetobacter* spp

resistente à meropenem ( $r=0,70$ ;  $P=0,02$ ) e tendência de redução na taxa de *Pseudomonas* spp resistente à ciprofloxacina ( $r=-0,56$ ;  $P=0,09$ ). Foi identificada correlação positiva entre taxa de GMR do CTI e consumo de cefalosporinas ( $r=0,79$ ;  $P < 0,01$ ) e fluoroquinolonas ( $r=0,68$ ;  $P=0,03$ ) na instituição. A taxa de *Klebsiella* spp resistente à ceftazidima correlacionou-se com o consumo de fluoroquinolonas ( $r=0,70$ ;  $P=0,02$ ) e cefalosporinas ( $r=0,77$ ;  $P=0,01$ ), *Pseudomonas* spp resistente à ceftazidima com consumo de cefalosporinas ( $r=0,65$ ;  $P=0,04$ ) e MRSA com consumo de fluoroquinolonas ( $r=0,88$ ;  $P < 0,01$ ). Não houve correlação com multirresistência quando somente o consumo de antimicrobianos do CTI foi considerado.

**Conclusão:** Houve correlação entre consumo de antimicrobianos na instituição e prevalência de germes multirresistentes no CTI. Monitorar o consumo de antimicrobianos através da DDD e a prevalência de resistência bacteriana são medidas que auxiliam na política institucional de uso de antimicrobianos e no controle da emergência de germes multirresistentes.

## 2 INTRODUÇÃO

No século passado, as doenças infecciosas representavam a principal causa de morte em hospitais de todo o mundo, onde muitos dos pacientes internados com infecção bacteriana aguda morriam por falta de opção terapêutica. <sup>(1)</sup> Desde a década de 40, a partir da descoberta das penicilinas naturais, surgiram vários antimicrobianos com espectros de ação cada vez mais amplos que trouxeram grandes avanços no tratamento das doenças infecciosas. Contudo, a ampla utilização destes fármacos favoreceu também o desenvolvimento de resistência bacteriana, uma vez que os antimicrobianos afetam tanto o paciente que faz uso deles, como também, de maneira mais ampla, o meio ambiente, interferindo na flora de outros pacientes e das pessoas que com eles entram em contato. <sup>(2)</sup>

A prevalência de germes multirresistentes (GMR) varia segundo o local do estudo, com taxas entre 58% e 71% de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à ciprofloxacino, 43% e 59% de *Staphylococcus aureus* metilicilina resistente (MRSA) e de 7% a 63% das amostras de *Escherichia coli* resistentes a gentamicina. <sup>(3;4)</sup> Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos, estudos têm estabelecido o importante papel que o uso abusivo e indiscriminado de antimicrobianos representa para a ocorrência de germes multirresistentes no ambiente hospitalar. <sup>(5-7)</sup> Estas infecções levam ao aumento significativo da morbidade e mortalidade, implicando no prolongamento

da internação e aumento dos custos com os tratamentos. <sup>(8)</sup> Apesar da disponibilidade de informações e orientações, muitos antimicrobianos são prescritos inadequadamente, justificando assim, o desenvolvimento de programas de monitoração do uso desses medicamentos. A *American Society for Microbiology*, *Society for Healthcare Epidemiology of America* e a *Infectious Diseases Society of America* vêm realizando estudos em hospitais com o objetivo de monitorar e identificar a relação entre o uso de antimicrobianos e resistência bacteriana em pacientes internados em centro de terapia intensiva (CTI). <sup>(5)</sup>

Entre os métodos para mensurar consumo de antimicrobianos a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza a metodologia da ATC/ DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical /Dose Diária Definida*) que tem como objetivo servir de ferramenta para análise de utilização de medicamentos. <sup>(9-11)</sup> É utilizada para converter dados sobre o consumo de medicamentos de diferentes origens em unidades comparáveis e permite monitorar o consumo de antimicrobianos e correlacioná-lo com a multirresistência. <sup>(12)</sup>

No Brasil, os estudos publicados sobre resistência bacteriana são incipientes e não traduzem a realidade nacional, porém apontam para o aumento expressivo da multirresistência e, conseqüentemente da morbimortalidade. Nesta dissertação, discutem-se os diferentes aspectos do uso de antimicrobianos, resistência antimicrobiana e por fim, descreve-se o consumo de antimicrobianos em um CTI de um hospital de ensino do sul do Brasil e a associação com a prevalência de GMR.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1. ANTIMICROBIANOS**

##### **3.1.1. Mecanismos de ação dos antimicrobianos**

O desenvolvimento dos antimicrobianos foi um dos maiores feitos da ciência nos últimos 70 anos. A partir de 1935 com a identificação da atividade antibacteriana das sulfas e, em 1940 com as penicilinas, os antimicrobianos vêm sendo utilizados para o tratamento de infecções contribuindo significativamente para a redução da morbidade e mortalidade. <sup>(2;13)</sup>

Os antimicrobianos são substâncias que provocam morte ou inibição do crescimento microbiano. Classificam-se em antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoários, anti-helmínticos e antivirais. Quanto à origem, são divididos em antibióticos, produzidos por microrganismos (bactérias e fungos) e quimioterápicos, sintetizados em laboratório (parcial ou totalmente). A denominação antibiótico prevalece na prática clínica, independentemente da origem natural ou sintética. <sup>(2)</sup>

Os antimicrobianos podem atuar de diversas maneiras, interferindo em processos metabólicos ou em estruturas do microrganismo. O mecanismo de ação é exercido essencialmente por interferência na síntese da parede celular, alterações na permeabilidade da membrana citoplasmática, interferência na replicação do cromossoma e interferência na síntese protéica. <sup>(14)</sup> O sítio e

mecanismo de ação da maioria das classes de agentes antimicrobianos são listados na Tabela 1. <sup>(13;14)</sup>

#### *3.1.1.1. Interferência na síntese da parede celular*

A parede celular é responsável por dar forma e rigidez à célula bacteriana. Ela serve como uma barreira osmótica, permite que as bactérias retenham nutrientes, proteínas essenciais e ácidos nucleicos no seu interior e mantenham certas moléculas em seu exterior. <sup>(15)</sup>

A membrana externa tem constituição diferente conforme a bactéria seja Gram negativa ou Gram positiva. Entretanto, todas têm uma camada em comum, o peptideoglicano. <sup>(15)</sup> Nos microrganismos Gram positivos, esse mucopeptídeo compreende 60% da parede celular, sendo o restante constituído de ácidos teóicos, ribonucleato de magnésio e carboidratos. Já nos Gram negativos, ele constitui 10% da parede, formando, então, uma camada basal sobre a qual se situa uma camada externa composta por lipopolissacarídeos, fosfolipídeos e proteínas. <sup>(16;17)</sup>

A síntese do peptideoglicano ocorre em três etapas: a primeira ocorre no citoplasma bacteriano e resulta na formação de um derivado do ácido N-acetilmurâmico, o ácido uridinodifosfato-N-acetilmurâmico. Na segunda etapa da síntese da parede celular ocorre a formação de um composto derivado do ácido N-acetilmurâmico com um pentapeptídeo, que será transportado por um fosfolipídeo para fora da membrana citoplasmática, juntamente com moléculas de N-

acetilglicosamina. No meio externo ocorrerá a terceira etapa com as reações de transglicosilação e transpeptidação. <sup>(18)</sup>

Proteínas ligadoras de penicilina ou PBPs (*Penicillin-Binding Proteins*) são proteínas situadas na face externa da membrana citoplasmática, que têm atividade enzimática de transglicosidases, transpeptidases, carboxipeptidases e endopeptidases, e participam na terceira etapa da biossíntese das novas moléculas de peptideoglicano. <sup>(19)</sup> Estas PBPs são os principais alvos dos antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos), os quais inibem sua ação e, conseqüentemente, a formação do peptideoglicano havendo lise osmótica. <sup>(20)</sup>

### *3.1.1.2. Alterações na permeabilidade da membrana citoplasmática*

A membrana citoplasmática ou membrana interna, como também é chamada, se localiza abaixo da parede celular e envolvendo o citoplasma onde se encontram as organelas essenciais para as funções vitais do microrganismo. Sua constituição é a mesma para Gram positivos e negativos. Cerca de 66% de sua constituição são proteínas e 33% são lipídeos, principalmente fosfolipídeos. <sup>(21)</sup> Ela possui permeabilidade seletiva que controla a passagem de soluções para dentro e fora da célula e também apresenta um sistema enzimático de transporte ativo. É onde ocorre a síntese de ATP por oxidação fosforilativa e onde estão as enzimas envolvidas na síntese do peptideoglicano. <sup>(21)</sup>

Alterações físico-químicas da membrana citoplasmática levam à morte bacteriana, pois a permeabilidade seletiva é rompida, havendo a saída de elementos vitais à célula, como fosfatos, íons, purinas e ácidos nucléicos, ou entrada de substâncias nocivas ao metabolismo bacteriano. Além disso, a morte celular pode ocorrer por alterações do sistema respiratório da célula. Existem antibióticos que se ligam aos constituintes normais da membrana provocando desordem funcional. Estes são os mecanismos de ação das polimixinas e tirotricina. <sup>(21)</sup>

### *3.1.1.3. Interferência na replicação do DNA*

Quando as duas fitas da dupla hélice de DNA (ácido desoxirribonucléico) são separadas, cada uma pode servir como um molde para síntese de uma nova fita complementar, produzindo duas novas fitas idênticas com orientação antiparalela. Este processo é chamado replicação e é feito por polimerases.

Na replicação, ocorrem dois fenômenos físicos: a desnaturação e a renaturação da dupla fita, ou seja, fusão da dupla fita realizada principalmente pela topoisomerase, e reanelamento formando uma nova fita. <sup>(22)</sup> Antibióticos que têm como mecanismo de ação interferir na replicação do DNA atuam, na grande maioria das vezes, ligando-se à topoisomerase, como no caso das quinolonas e do ácido nalidíxico. <sup>(23)</sup>

#### 3.1.1.4. Interferência na síntese protéica

A síntese protéica é um processo metabólico, feito a partir de genes cromossomais que envolve três fases: a iniciação, a extensão e a terminação. <sup>(24)</sup>

A iniciação envolve a reação que precede a ligação entre o primeiro e o segundo aminoácido que irão formar a proteína. Ocorre então, a ligação do ribossomo à seqüência que precede a região codificadora do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) formando um complexo que contem o primeiro aminoacil RNA transportador (tRNA). A molécula de mRNA possui códons, que são seqüências específicas formadas por três bases. O tRNA possui anticódons que se ligam aos códons do mRNA. Os códons especificam a inserção na cadeia peptídica em formação do aminoácido transportado pelo tRNA. <sup>(25)</sup>

A extensão envolve todas as reações com adição de aminoácidos à extremidade carboxila da cadeia polipeptídica em formação. Durante esta etapa, os ribossomos movem-se do 5'terminal ao 3'terminal do mRNA que está sendo traduzido. Este processo chama-se translocação. A formação das ligações peptídicas é catalizada pela peptidiltransferase. <sup>(25)</sup>

A terminação é feita por um códon de terminação e é seguida respectivamente pela liberação da proteína sintetizada e pela dissociação do ribossomo e do mRNA. <sup>(25)</sup>

A síntese protéica pode sofrer interferência em várias fases, como na formação dos RNA (RNA mensageiro, RNA ribossomal e RNA de transporte), na

fixação do mRNA ou do tRNA ao ribossomo. A interferência na síntese dos RNA é observada com as rifampicinas, que se ligam de maneira irreversível à RNA polimerase. Já o cloranfenicol atua ligando-se à fração 30S do ribossomo, impedindo a ligação do tRNA, inibindo a ação da peptidiltransferase. As lincosaminas (clindamicina e lincomicina) atuam da mesma maneira que o cloranfenicol e o tiafenicol, porém ligam-se à porção 50S. As tetraciclinas ligam-se à fração 30S impedindo a ligação do tRNA e conseqüentemente o aporte de aminoácidos. Os macrolídeos ligam-se também a porção 50S inibindo a translocação do tRNA e bloqueando a união dos aminoácidos na formação da cadeia peptídica. <sup>(21)</sup>

Tabela 1 - Mecanismos de ação dos antimicrobianos

Agente	Sítio de ação	Efeito
beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos (aztreonam))	Parede Celular: proteínas ligadoras de penicilina (PBPs)	Inibe a transpeptidação, impede a síntese da parede celular
Vancomicina, teicoplanina	Parede celular: terminal D-alanil-D-alanina do pentapeptídeo precursor do peptideoglicano	Inibe a polimerização dos sacarídeos precursores de peptideoglicano (transglicosilação), impede a síntese da parede celular
Aminoglicosídeos	Síntese protéica: subunidade 30s do ribossomo	Inibe o alongamento do peptídeo, causa leitura errada do código genético, inibe a síntese protéica
Tetraciclina	Síntese protéica: subunidade 30s do ribossomo	Inibe a ligação com t RNA, inibe a síntese de protéica
Cloranfenicol	Síntese protéica: subunidade 50s do ribossomo	Bloqueia a ligação amino-acil do tRNA
Macrolídeos	Síntese protéica: subunidade 50s do ribossomo	Bloqueia a transferência do aminoácido ao peptídeo, inibe a síntese protéica
Clindamicina	Síntese protéica: subunidade ribossomo 50s	Bloqueia a transferência do aminoácido ao peptídeo, inibe a síntese protéica
Quinupristina, dalfopristina	Síntese protéica: subunidade 50s do ribossomo	Bloqueia a extrusão de cadeias peptídicas, inibe a síntese protéica
Oxazolidinas (linezolida)	Síntese protéica: subunidade 50s do ribossomo	Bloqueia a formação do complexo de iniciação 70s, inibe a síntese protéica
Rifampicina	Síntese do ácido nucléico: subunidade B do DNA – dependente RNA polimerase	Inibe a síntese do RNA
Metronidazol	Síntese do ácido nucléico	Causa danos aos ácidos nucléicos, inibe a síntese do DNA
Quinolonas	Síntese do ácido nucléico: DNA girase e topoisomerase IV	Dificultam o espiralamento do DNA, inibe a síntese do DNA
Sulfonamidas	Síntese do ácido fólico: diidropteroato sintetase	Inibição competitiva com a síntese do diidrofolato para ácido <i>p</i> -aminobenzóico, pteroato e ácido glutâmico
Trimetoprim	Síntese do ácido fólico: Dihidrofolato redutase	Inibe redução do diidrofolato ao ácido tetrahidrofólico

Fonte: Craig WA 2004. <sup>(13)</sup>

### 3.2. INFECÇÕES HOSPITALARES

Ao longo dos anos, o avanço da indústria farmacêutica levou ao surgimento de diversos antimicrobianos, com espectros de ação cada vez mais amplos. A grande disponibilidade de antimicrobianos e a ansiedade de vencer os agentes causadores das infecções levou ao uso abusivo e inadequado desses medicamentos. Já em 1955, Garrod chamava a atenção no sentido de se evitar a prescrição abusiva de antimicrobianos. Jawetz e Welch, em 1979, alertavam para a pressão da indústria farmacêutica na prática médica e a frequência elevada de efeitos colaterais causados pelos antibióticos. <sup>(1;26)</sup>

Aproximadamente 25% a 40% dos pacientes hospitalizados recebem antibioticoterapia para tratamento ou profilaxia de infecções em algum momento da internação, o que corresponde a um terço dos gastos hospitalares com medicamentos. <sup>(1;27;28)</sup> O extenso uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar pode causar graves conseqüências para os pacientes, para o ambiente e para a instituição. <sup>(1)</sup>

O problema das infecções hospitalares é bastante antigo. Os primeiros relatos surgiram em 325 d.C., na época do Imperador Constantino, quando foram criados hospitais nas catedrais, confinando os doentes em ambientes que propiciavam a transmissão das moléstias. <sup>(29)</sup>

As infecções hospitalares (IH) ou nosocomiais são definidas como infecções adquiridas após a admissão do paciente que se manifestam durante a

internação ou após a alta, quando puderem ser relacionadas com a internação ou procedimentos hospitalares. <sup>(30)</sup> As principais causas das IH são condições clínicas do paciente, doença de base, número elevado de procedimentos invasivos e falhas nas medidas de controle e prevenção das infecções. <sup>(31;32)</sup>

As IH são consideradas como um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, pois contribuem significativamente para a morbidade, mortalidade e aumento com os custos das internações. <sup>(33)</sup> Estima-se que 5% a 10% dos pacientes internados em hospitais dos EUA adquirem uma nova infecção, com mais de dois milhões de infecções hospitalares por ano e um custo anual superior a 4,5 bilhões de dólares. <sup>(31;34)</sup> Na década de 90, vários estudos europeus, com definição dos casos pelos critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), observaram taxas de prevalência de IH variando entre 3,5% (Alemanha) <sup>(35)</sup>; 7,3% (França) <sup>(36)</sup>, 9,0% (Itália) <sup>(37)</sup> e 10,1% (Suíça). <sup>(38)</sup>

No Brasil, segundo estudo conduzido pela Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar do Ministério da Saúde (MS) no ano de 1994, em 99 hospitais vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS), a taxa de IH foi de 15,5%, sendo que os maiores índices foram encontrados nas unidades de terapia intensiva e de queimados. <sup>(39)</sup>

O Centro de Terapia Intensiva concentra os pacientes clínicos ou cirúrgicos mais graves internados nos hospitais e apresenta taxas de infecções mais elevadas. <sup>(28;33;40)</sup> Esses pacientes apresentam risco aumentado para

infecções de corrente sangüínea, pneumonia e infecção do trato urinário, tendo como agentes etiológicos diferentes microrganismos. <sup>(40)</sup>

Bactérias Gram positivas, particularmente cocos Gram positivos como *Staphylococcus* coagulase negativa, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* spp, são patógenos extremamente importantes no ambiente hospitalar. Dados do projeto *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance* (SCOPE), que monitora infecções de corrente sanguínea em pacientes hospitalizados nos Estados Unidos, mostraram que durante o período de abril de 1995 a abril de 1998, 60% das infecções hospitalares de corrente sanguínea envolveram bactérias Gram positivas. *Staphylococcus* coagulase negativa foram a causa de 31,9% das infecções, seguidos de *Staphylococcus aureus* 15,7%, *Enterococcus* spp 11,1% e *Streptococcus viridans* em 1%. <sup>(41)</sup>

Bactérias Gram negativas da família das *Enterobacteriaceae* são importante causa de infecções do trato urinário, de corrente sangüínea, pneumonias hospitalares e várias infecções intra-abdominais. Dentre as enterobactérias, a *Escherichia coli* é o microrganismo mais freqüente em infecções urinárias, *Klebsiella* spp e *Enterobacter* spp são importantes causas de pneumonia. Microrganismos como a *Salmonella* produzem gastroenterite e infecções invasivas em alguns pacientes. <sup>(42)</sup>

Baseado nos dados do NNISS (*National Nosocomial Infection Surveillance System*) os patógenos comumente isolados em infecções

nosocomiais são *Staphylococcus aureus* (13%), *Escherichia coli* (12%), *Staphylococcus coagulase negativa* (11%), *Enterococcus spp* (10%) e *Pseudomonas aeruginosa* (9%).<sup>(32)</sup> Na América Latina e no Brasil, o estudo SENTRY, que reuniu dados relativos ao período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001, identificou o *Staphylococcus aureus* como o agente mais freqüentemente isolado, identificado em 17,4% das infecções hospitalares.<sup>(43)</sup> Em Centro de terapia intensiva os germes mais freqüentes são *Staphylococcus aureus* (21,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (18,1%) e *Escherichia coli* (11,7%).<sup>(43)</sup>

De acordo com o CDC, de Atlanta, Estados Unidos, as IH causadas por germes multirresistentes aumentaram dramaticamente no ano de 1990. Quando comparados aos últimos cinco anos, observou-se um aumento de 89% de *Pseudomonas aeruginosa* resistente à quinolonas, 55% de *Enterococcus spp* resistente à vancomicina (ERV), 30% de *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* resistente à imipenem.<sup>(28)</sup>

Estima-se que mais de 70% das bactérias encontradas em ambientes hospitalares nos Estados Unidos sejam resistentes a pelo menos um antibiótico.<sup>(28)</sup> Pessoas infectadas com GMR apresentam maior permanência hospitalar e requerem tratamento com fármacos de segunda ou terceira escolha, que podem ser mais caros e mais tóxicos.<sup>(44)</sup> Essa realidade é ainda mais evidente em CTI, que é considerado como um núcleo de emergência e disseminação de GMR devido a algumas características peculiares, como: unidade restrita/fechada, alta freqüência de contato profissional-paciente, maior possibilidade de transmissão cruzada de patógenos, maior grau de invasibilidade,

maior gravidade do paciente, alta pressão seletiva por antibióticos de amplo espectro e maior possibilidade de contaminação do meio ambiente. <sup>(28)</sup>

Metanálise de nove estudos de infecções de corrente sanguínea (ICS) por VER, encontrou taxa de mortalidade 30% maior em comparação com ICS causadas por *Enterococcus* spp sensível à vancomicina. <sup>(45)</sup> Resultados similares foram relatados para infecções causadas por microrganismos Gram negativos multirresistentes, incluindo *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp e organismos produtores de beta-lactamase de espectro estendido. <sup>(46)</sup>

Na última década, vários estudos têm demonstrado que o uso apropriado de antimicrobianos tem impacto significativo no resultado das infecções bacterianas graves, como bacteremias e pneumonia associada à ventilação mecânica (Tabela 2). <sup>(47)</sup>

Tabela 2 - Taxas de mortalidade com terapia antimicrobiana adequada e inadequada em estudos recentes de pacientes com infecções bacterianas graves

Estudo	Taxa de mortalidade	
	Terapia inicial adequada	Terapia inicial inadequada
Luna <i>et al</i> , 1997(48)	38%	91%
Rello <i>et al</i> , 1997 (49)	15,4%	37,0%
Kollef and Ward, 1998 (50)	31,3%	56,8%
Ibrahim <i>et al</i> , 2000 (51)	28,4%	61,9%
Vallés <i>et al</i> , 2003 (52)	37,0%	69,4%
Harbarth <i>et al</i> , 2003 (53)	24%	39%

Em publicação de 1985, o CDC divulgou as conclusões do *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control* (SENIC), conduzido de 1974 a 1983. Nesse estudo retrospectivo, que envolveu 338 hospitais norte-americanos, foram avaliadas a eficácia e importância das ações de controle de infecção. <sup>(54)</sup> Os resultados gerais indicaram que programas de vigilância e controle de infecção reduzem a incidência de IH em até 32% e aqueles que não dispõem de tais programas experimentam um aumento em torno de 18%. Concluindo, o SENIC recomendou quatro componentes chave para a redução das IH: uma equipe de controle de infecção, um epidemiologista hospitalar, um profissional para a vigilância das infecções para 250 leitos e a adoção de métodos ativos e sistemáticos de vigilância e controle das IH. <sup>(55;56)</sup>

### **3.3. RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Com a descoberta das penicilinas e sua utilização no tratamento das infecções acreditou-se que as doenças infecciosas deixariam de ser um problema na prática médica. Pouco tempo após o início da sua utilização, em 1946, cerca de 5% dos *Staphylococcus aureus* isolados de pacientes ou portadores eram resistentes à penicilina. Em 1949, esta resistência podia ser notada em 29% dos estafilococos isolados em hospitais, em 1950, atingia 50% e, em 1959, era cerca de 80% em hospitais americanos. <sup>(57)</sup>

Outros antibióticos foram sendo sintetizados, mas sempre surgiam bactérias que apresentavam resistência aos novos medicamentos. Através de mecanismos de troca genética, muitas bactérias tornam-se resistentes a várias classes de antimicrobianos. A emergência de cepas de germes multirresistentes é conseqüência natural da pressão seletiva resultante do uso dos antimicrobianos, sendo um problema cada vez mais preocupante. <sup>(5;6;58-60)</sup>

Um microrganismo é considerado resistente a um determinado antimicrobiano quando a concentração inibitória mínima definida *in vitro* não pode ser obtida no plasma do paciente. <sup>(2;61)</sup> Já o conceito de germe multirresistente não é unânime. Segundo as diretrizes do CDC, a definição de multirresistência é arbitrária, dependendo das necessidades e perfil de sensibilidade de cada instituição. <sup>(8)</sup> Um critério comumente utilizado é a resistência a dois ou mais fármacos de classes distintas, para os quais as bactérias são originalmente sensíveis. <sup>(62)</sup>

A resistência das bactérias aos antimicrobianos de primeira escolha tem aumentado consideravelmente. São exemplos de GMR *Klebsiella* spp e *Escherichia coli* produtoras de beta-lactamase de espectro estendido ou que apresentam resistência às cefalosporinas de terceira geração, *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA), *Enterococcus* spp resistentes à vancomicina, *Acinetobacter* spp sensível somente à carbapenênicos. <sup>(63;64)</sup> *Pseudomonas* spp resistentes à aminoglicosídeos, carbapenênicos e/ou cefalosporinas <sup>(63)</sup>, e *Enterobacter* spp resistentes à beta-lactamases de espectro estendido. <sup>(65)</sup>

Muitos mecanismos de resistência bacteriana têm sido descritos na literatura. <sup>(66)</sup> Algumas espécies bacterianas são consideradas naturalmente resistentes a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos, normalmente porque elas não possuem o alvo molecular para ação do fármaco ou então são impermeáveis a ele (resistência primária) <sup>(14;67)</sup> e somente concentrações excessivamente altas exerceriam efeito sobre elas. <sup>(14)</sup> Nesses casos, a tendência é que todas as espécies sejam resistentes a todos os antimicrobianos daquela classe. <sup>(14)</sup> A resistência fisiológica ocorre em condições especiais de crescimento bacteriano, como os biofilmes, pela adesão das bactérias nas superfícies, dificultando a penetração dos antimicrobianos e originando ambiente para as trocas genéticas entre os microrganismos. <sup>(2)</sup> Por outro lado, a resistência adquirida ocorre através de mutação ou através da aquisição de novo material genético transportado por elementos móveis tais como plasmídeos e transposons. <sup>(67)</sup> A resistência adquirida (secundária) pode resultar do uso continuado de antimicrobianos, onde as bactérias que inicialmente eram sensíveis a um determinado antimicrobiano tornam-se resistentes através de mutação ou transferência horizontal de material genético. <sup>(2;8;14)</sup>

Os mecanismos de resistência adquirida são variados e incluem alteração nos receptores dos fármacos, redução da permeabilidade da membrana celular, eliminação do fármaco por bomba de efluxo e inativação de fármacos (tabela 3). <sup>(13;67)</sup> Estes mecanismos geralmente agem sinergicamente para produzir um fenótipo resistente quando somente um mecanismo simples não seria suficiente. Além disso, pressão seletiva pode resultar no agrupamento de diversos

genes resistentes em um único pacote de material genético permutável. Isso é especialmente comum em organismos Gram negativos resistentes. <sup>(67)</sup>

### 3.3.1. *Alteração nos receptores dos fármacos*

A resistência aos antimicrobianos por alterações no seu receptor geralmente é adquirida por mutação cromossômica, sendo pouco freqüente a participação de plasmídeos, tanto entre os germes Gram positivos quanto nos Gram negativos. Este mecanismo inclui qualquer modificação do alvo do antimicrobiano causando afinidade reduzida para o fármaco, ou a troca de alvo por outro caminho. <sup>(67)</sup>

A resistência aos antibióticos beta-lactâmicos observada em cepas de *Enterococcus* spp e *Streptococcus* spp pode ser devida à diminuição da afinidade destes antibióticos pelas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), sítio natural de ação dos beta-lactâmicos. <sup>(68)</sup> Também pode haver produção de uma PBP adicional com pequena afinidade de ligação ao antibiótico, como observado, por exemplo, em cepas de *Staphylococcus aureus* metilina resistente e *Staphylococcus* coagulase negativa nos quais ocorre o surgimento de uma nova PBP-2, a PBP-2' ou PBP 2a, que substitui a ação das PBPs -1, -2 e -3. <sup>(69;70)</sup>

A resistência às fluoroquinolonas resulta de mutações em genes cromossômicos, não sendo conhecida resistência mediada por plasmídeos. Em consequência, formam-se DNA girases modificadas, seja em sua subunidade A ou

na Subunidade B, ou alterações nas subunidades ParC e ParE das topoisomerases IV, às quais não mais se ligam os antimicrobianos ativos. <sup>(71)</sup>

A substituição dos receptores alvo do antimicrobiano por um caminho alternativo é melhor ilustrada pelo ERV, onde um novo substrato para a síntese da parede celular (D-alanina e D-lactato) é usado, não sendo afetado pela vancomicina. <sup>(72)</sup>

### 3.3.2. *Redução da permeabilidade da membrana celular*

A redução da permeabilidade da membrana celular geralmente acontece sinergicamente com outros mecanismos, como a inativação de fármacos, para produzir resistência clínica quando nenhum dos dois individualmente poderia fazê-lo. <sup>(67)</sup> O mecanismo que influencia a penetração dos antibióticos do meio externo para o meio intracelular relaciona-se à existência de porinas nas membranas, ao tamanho das moléculas do antibiótico e à sua hidrofília, de tal maneira que seja possível a passagem do fármaco através dos poros. <sup>(73)</sup>

A hidrofobia dos antimicrobianos explica a resistência intrínseca observada em muitas bactérias Gram negativas, tais como *Stenotrophomonas maltophilia* e *Pseudomonas aeruginosa*. <sup>(67)</sup>

A resistência por alterações na permeabilidade aos antimicrobianos pode ser adquirida mediada por genes de localização cromossômica ou

plasmidial, sendo que, mutação no cromossomo bacteriano tem pequena expressão clínica. Sua ocorrência tem sido descrita no *Mycobacterium tuberculosis* resistente à isoniazida, nas *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias resistentes às quinolonas e em algumas cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes às penicilinas e à eritromicina. Também foram descritas cepas de *Escherichia coli* e de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à ampicilina e carbenicilina respectivamente, cuja resistência resultou de mutações que provocaram alterações nas porinas, impedindo a difusão dos antimicrobianos para o espaço periplasmático. Também já foi relatada a resistência devida a ausência de porinas. <sup>(61)</sup>

A resistência por alteração na permeabilidade adquirida por mutação passou a ter, nos dias atuais, importância maior ao se descreverem cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes aos glicopeptídeos. Estes microrganismos mostram-se resistentes aos glicopeptídeos provavelmente por apresentarem espessamento da parede celular, resultante do aumento de sua síntese provocada por um maior número de proteínas ligadoras de penicilinas. É possível, também que a resistência dos estafilococos aos glicopeptídeos seja decorrente do aprisionamento destes antibióticos por resíduos de mucopeptídeo produzido em excesso, com isto reduzindo a quantidade do antibiótico que chega ao seu local de ação na membrana citoplasmática. <sup>(74:75)</sup>

A resistência devida a alterações na permeabilidade promovida por genes plasmidiais é pouco freqüente. Sua ocorrência é descrita em *Pseudomonas aeruginosa* resistente à beta-lactâmicos e ao cloranfenicol e em cepas de

*Escherichia coli* e de *Haemophylus influenzae* resistentes ao cloranfenicol. É também vista em raras cepas de pneumococos que apresentam resistência múltipla. <sup>(76-78)</sup>

A resistência às sulfonamidas, observada em alguns bacilos Gram negativos, e a resistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos aminoglicosídeos são também atribuídas à diminuição da permeabilidade mediada por fatores R (plasmídeo de resistência). Neste último caso, não está claro se a reduzida penetração do antibiótico se deve a uma impermeabilidade própria das membranas ou a alterações no sistema de transporte destes antibióticos. <sup>(79)</sup>

O mecanismo da impermeabilidade aos fármacos pode ser um dos fatores responsáveis pela resistência de *Staphylococcus* à meticilina, dos germes anaeróbios aos beta-lactâmicos e dos bacilos Gram negativos às quinolonas. Resulta de alterações nas porinas das membranas externas, com isto havendo o bloqueio da penetração dos fármacos em seu local de ação. <sup>(80;81)</sup>

### 3.3.3. Bombas de efluxo para fármacos

O efluxo de fármacos é a remoção ativa do fármaco antes que ele se ligue ao receptor alvo. <sup>(67)</sup> As bombas de efluxo podem ser substrato-específicas como sistemas de efluxo de tetraciclina e de macrolídeos. Outras atuam com antibióticos de classes diferentes, como o sistema MexABOprM que pode exportar uma larga gama de substratos, produzindo resistência cruzada a um grande número de agentes estruturalmente não relacionados. <sup>(82;83)</sup> Este sistema foi identificado na *Pseudomonas aeruginosa*, onde a proteína MexB é uma bomba

citoplásmica de amplo espectro, a proteína OprM forma um poro que fornece um portal através da membrana externa e a proteína MexA liga fisicamente estes componentes. <sup>(67)</sup>

O sistema confere resistência a penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, tetraciclina e cloranfenicol. A combinação do operon MexAB-OprM com perda de OprD produz resistência ao meropenem além do imipenem, apesar de não ser o mecanismo de efluxo o único responsável pela resistência de carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa*. <sup>(84)</sup>

Mecanismos de efluxo de multi-fármacos têm sido identificados em outros organismos incluindo as *Enterobacteriaceae*. A mutação do loco cromossômico nomeada *mar* (resistência antibiótica múltipla), que regula a susceptibilidade a antimicrobianos não relacionados, resulta em uma combinação de efluxo ativo e baixa-regulação do canal dos poros OmpF. <sup>(67)</sup>

#### 3.3.4. Inativação de fármacos

A inativação de fármacos antimicrobianos por enzimas produzidas pelos microrganismos é provavelmente o principal mecanismo molecular de resistência microbiana. Foi inicialmente descrita por Abraham e Chain, em 1940, ao demonstrarem em extratos de *Escherichia coli* uma enzima capaz de inativar a ação da penicilina, à qual denominaram penicilinase. Esta enzima atua sobre o anel beta-lactâmico da penicilina, provocando a abertura do anel por hidrólise e transformando o antibiótico em um produto inativo. Com a introdução das

cefalosporinas, na década de 1960, o termo cefalosporinase passou a ser empregado para designar as enzimas que hidrolisavam este novo grupo de antibióticos beta-lactâmicos. Subsequentemente verificou-se que os microrganismos podiam produzir enzimas hidrolíticas tanto contra as penicilinas como contra as cefalosporinas, passando-se a empregar o termo beta-lactamase para nomear as enzimas contra antibióticos beta-lactâmicos. <sup>(61;67)</sup>

Mais recentemente, verificou-se que a resistência associada à produção de beta-lactamases podia ocorrer sem haver a destruição das penicilinas e cefalosporinas. Neste tipo de resistência, a interação entre a enzima e o substrato resulta em bloqueio da ação do fármaco, sem haver sua hidrólise. Por isso, este mecanismo de ação enzimática é denominado barreira não-hidrolítica. <sup>(61)</sup>

Um terceiro tipo de resistência por inativação enzimática consiste na modificação de antibióticos das famílias dos aminoglicosídeos, do cloranfenicol e da fosfomicina por enzimas produzidas pelo microrganismo resistente. Desta maneira, os fármacos modificados tornam-se incapazes ou têm dificuldade em penetrar na célula bacteriana ou, então, perdem sua afinidade pelo seu receptor. <sup>(76)</sup>

A primeira beta-lactamase foi descoberta no *Staphylococcus aureus*. Hoje, essas enzimas produzem mais comumente resistência em patógenos Gram negativos. Organismos Gram negativos naturalmente produzem uma grande variedade de beta-lactamases, algumas são cromossomicamente codificadas e

outras residem nos plasmídeos. A primeira beta-lactamase mediada por plasmídeo, TEM-1, foi originalmente isolada em *Escherichia coli* nos anos 60 e em poucos anos disseminou-se em várias espécies de *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas* spp. <sup>(85)</sup> Esta beta-lactamase é ativa contra todas as penicilinas, mas não contra cefalosporinas. <sup>(86)</sup> Através da substituição de aminoácidos, o espectro de atividade enzimática aumentou de forma a incluir cefalosporinas de terceira geração de amplo espectro. Estas enzimas são coletivamente conhecidas como beta-lactamases de espectro estendido. Mais de 150 beta-lactamases de espectro estendido foram identificadas no mundo inteiro em muitas espécies diferentes. <sup>(85)</sup> Algumas delas são cefalosporinases específicas sendo que algumas têm uma atividade maior, enquanto que outras são resistentes aos inibidores de beta-lactamase, (isto é, ácido clavulânico e tazobactam). Apesar de a maioria das beta-lactamases de espectro estendido permanecer susceptível aos inibidores de beta-lactamase, foram identificadas cepas com alta resistência às cefalosporinas de terceira geração que não são afetadas por inibidores de beta-lactamase. <sup>(87)</sup>

Tabela 3 - Mecanismos de resistência bacteriana

beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, aztreonam)	Alteração do receptor (proteína ligadora de penicilina)	<i>Staphylococcus aureus</i> metilicina resistente (MRSA), <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilina, <i>Enterococcus faecium</i>
	Redução da permeabilidade	<i>Enterobacter</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Aumento do efluxo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Produção de beta-lactamases	<i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobactérias (incluindo ESBL), <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
Aminoglicosídeos	Inativação enzimática (acetilação, adenilação, fosforilação)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterobactérias
	Redução da permeabilidade	Enterobactérias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> spp
	Aumento do efluxo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Diminuição da ligação no ribossomo	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> e micobactéria (Streptomycina)
Cloranfenicol	Aumento do efluxo	<i>Haemophilus influenzae</i>
	Redução da permeabilidade	Enterobactérias
	Inativação enzimática (acetilação)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Enterococcus</i> spp, Enterobactérias
Macrolídeos, clindamicina, quinupristim	Alteração do receptor (metilação do RNA ribossomal)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus</i> spp e <i>Bacteróides fragillis</i>
	Aumento do efluxo (não clindamicina)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Redução da permeabilidade	Enterobactérias
	Inativação enzimática	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Linezolida	Alteração do receptor	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i>
Quinolonas	Alteração do receptor (DNA girase, topoisomerase IV)	Enterobacterias, <i>Staphylococcus aureus</i>
	Redução da permeabilidade	Enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

	Aumento do efluxo	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Tetraciclínas	Alteração do receptor (ribossomo)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Streptococcus</i> spp
	Aumento do efluxo	<i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Redução da permeabilidade	Enterobactérias
	Inativação do fármaco	<i>Bacteroides fragillis</i>
Rifampicina	Alteração do receptor (subunidade B da polimerase)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Sulfonamidas, trimetoprim	Alteração do receptor (dihidriopteroato sintetase ou dihidrofolato redutase)	Enterobactérias, <i>Moraxella catarrhalis</i>
	Aumento da produção do ácido para-aminobenzoico	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	Redução da permeabilidade	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterobactérias
Vancomicina	Alteração do receptor (sítio de ligação do precursor do peptideoglicano)	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>

Fonte: Craig WA, 2004. <sup>(13)</sup>

### 3.4. FATORES DE RISCO PARA EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS

Múltiplos fatores de risco têm sido associados com a emergência e disseminação de germes multirresistentes em hospitais. Organismos resistentes podem ser introduzidos em uma população por transferência de pacientes de outras unidades de atendimento médico ou da comunidade. Cepas previamente sensíveis podem sofrer mutação espontânea em reservatórios com alta quantidade de microrganismos, por exemplo, abscessos, ou podem adquirir resistência através de transferência de material genético, principalmente no

intestino ou pele. A exposição a antimicrobianos exerce pressão seletiva sobre essas populações de microrganismos e é fator decisivo para o crescimento das taxas de resistência. <sup>(8;88)</sup>

Padrões de prescrição de antimicrobianos têm sido associados à emergência de resistência. Entre eles citam-se prescrição excessiva sem evidências clínicas ou microbiológicas consistentes, uso de antimicrobianos de amplo espectro como profilaxia e tratamento empírico de infecções, prescrição de antibiótico profilático por tempo muito prolongado antes ou após cirurgia, associações de antimicrobianos incorretas ou desnecessárias, desconsideração de exames microbiológicos, tratamento de colonizações interpretadas como infecção, doses e duração de tratamentos inadequados. <sup>(8;28;89)</sup> Estudo de Seligman *et al* que avaliou o uso de fluoroquinolonas e carbapenêmicos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através de auditoria clínica, mostrou que a escolha inicial de fluoroquinolonas e carbapenêmicos foi adequada em 79% e 74% dos casos, respectivamente. Em 94% dos casos, a dose e via de administração de fluoroquinolonas estavam adequadas, mas somente em 57% das prescrições os resultados dos exames culturais foram utilizados adequadamente. <sup>(90)</sup>

Avanços no tratamento de câncer, transplantes e a própria AIDS têm gerado maior número de pacientes imunossuprimidos que requerem tratamento empírico e contribuem para a pressão seletiva dos antimicrobianos. Outros fatores importantes são a baixa adesão dos profissionais às medidas de controle de infecção hospitalar e a influência da indústria farmacêutica. <sup>(8;28;88;89)</sup>

A internação em CTI é considerada fator de risco para a aquisição de bactérias multirresistentes, uma vez que reúne diversas das condições de risco citadas e exige maior frequência de procedimentos invasivos, situações que determinam solução de continuidade da pele e uso de antimicrobianos de amplo espectro. <sup>(5;63;91)</sup>

Os antimicrobianos mais envolvidos com aquisição de microrganismos multirresistentes em pacientes hospitalizados são: fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração, ampicilina-sulbactam e imipenem. <sup>(7)</sup> Vários estudos exploram a relação entre o uso excessivo de cefalosporinas de terceira geração - especialmente ceftazidima - e a seleção de Gram negativos resistentes e MRSA. Também é bem documentada a pressão seletiva de antibióticos como glicopeptídeos, cefalosporinas de terceira geração, quinolonas e lincosamidas para a ocorrência de enterococo resistente a vancomicina nos hospitais. <sup>(58;92-94)</sup>

Através de um estudo ecológico, envolvendo 26 países europeus durante o período de 1997 a 2002, Goosens *et al* concluíram que existe correlação entre uso de penicilinas e prevalência de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina. <sup>(95)</sup> No Canadá, o aumento do número de prescrições de fluoroquinolonas, particularmente ciprofloxacino, correlacionou-se significativamente com o aumento da taxa de resistência do *Streptococcus pneumoniae* às fluoroquinolonas. <sup>(96)</sup> Em estudo de coorte de pacientes internados em CTI, na França, a incidência de infecção ou colonização por GMR

foi maior entre os pacientes que receberam quinolonas (ofloxacino ou ciprofloxacino) com OR de 3,9 (IC 95% 1,8-8,3).<sup>(97)</sup>

O estudo realizado em um hospital universitário de Taiwan, durante o período de 1991 a 2003, identificou relação entre as taxas de infecções hospitalares causadas por germes Gram negativos resistentes e o consumo anual de antibióticos. Associação positiva entre o aumento da resistência e o aumento do consumo de antimicrobianos ( $r>0,72$  e  $P<0,05$ ) foi encontrada para *Escherichia coli* resistente à cefotaxima e ciprofloxacino, *Serratia marcescens* resistente à cefotaxima e gentamicina, *Pseudomonas aeruginosa* resistente à ciprofloxacino e *Acinetobacter baumannii* resistente à piperacilina tazobactam, amicacina e meropenem. A prevalência de *Escherichia coli* resistente à cefotaxima correlacionou-se diretamente com o aumento no consumo de cefalosporinas de espectro estendido ( $r=0,84$ ,  $P<0,0001$ ), carbapenêmicos ( $r=0,89$ ,  $P<0,0001$ ) e fluoroquinolonas ( $r=0,88$ ,  $P<0,0001$ ). Maior frequência de *Acinetobacter* spp resistente à meropenem associou-se ao crescimento no uso de cefalosporinas de espectro estendido ( $r=0,93$ ,  $P=0,02$ ) e de carbapenêmicos ( $r=0,90$ ,  $P=0,04$ ).<sup>(98)</sup>

O MYSTIC (*The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*) é um programa multicêntrico que compara a atividade de antimicrobianos de amplo espectro utilizados nos centros. No Brasil, no ano de 2002, o programa reuniu dados de todos os isolados de bactérias Gram negativas de pacientes hospitalizados em sete CTI, localizados em São Paulo, Florianópolis, Rio de Janeiro e Brasília. Os resultados mostraram que 67,5% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* são sensíveis à piperacilina tazobactam, 59,8% à

meropenem e 57,3% a imipenem. *Acinetobacter baumannii* apresentou taxas de sensibilidade de 89,5% para meropenem, 88,4% para imipenem e 74,4% para tobramicina. <sup>(99)</sup>

### **3.5. MEDIDAS PARA CONTROLE DA EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA**

Devido ao aumento da resistência bacteriana em hospitais, principalmente em CTI, existe a necessidade de se monitorar o desenvolvimento da resistência e o consumo de antimicrobianos. A Sociedade Norte-Americana de Doenças Infecciosas sugere medidas para a prevenção da emergência de resistência bacteriana aos antibióticos. São elas: implantação de um sistema de monitoramento periódico da resistência antimicrobiana em patógenos hospitalares e do consumo de antimicrobianos, monitoramento da relação entre o uso de antimicrobianos e a emergência de resistência bacteriana, observância de diretrizes visando a prevenção da emergência de resistência e do uso de medidas de precaução e isolamento em pacientes sabidamente colonizados ou infectados com germes epidemiologicamente importantes. <sup>(8;100)</sup>

A literatura tem apresentado evidências associando claramente as medidas de controle de infecção hospitalar com a redução da resistência bacteriana aos antimicrobianos. <sup>(100;101)</sup> Estudo filandês mostrou redução na ocorrência de resistência à eritromicina em *Streptococcus* do grupo A, quando o consumo de macrolídios foi reduzido. White *et al* demonstraram que a introdução

de amicacina e redução no consumo de gentamicina e tobramicina, promoveram mudança no padrão de resistência, mas com a reintrodução da gentamicina, foi observado novo aumento na resistência à gentamicina e tobramicina. <sup>(5)</sup>

Frequentemente várias intervenções são realizadas simultaneamente, tornando difícil avaliar os benefícios atribuíveis a cada uma especificamente. No entanto, um programa abrangente que inclua monitorização ativa da resistência, promoção do uso adequado de antimicrobianos e colaboração efetiva de um programa de controle de infecção minimizam a disseminação da resistência. <sup>(66)</sup>

### **3.6. AFERIÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS**

A utilização de medicamentos no decorrer do tempo em uma unidade de saúde, região ou país é um processo dinâmico e lábil. Por meio dos Estudos de Utilização de Medicamentos pode-se examinar tanto a história da utilização quanto seu perfil, que indica tendências e possui certo valor de predição. (102)

Muitas organizações recomendam que o consumo de antimicrobianos seja monitorado em níveis locais e nacionais, para que possamos compreender melhor a relação entre o uso de antimicrobianos e a emergência da resistência bacteriana. <sup>(100;103)</sup> O monitoramento do uso de antimicrobianos é

extremamente importante no controle da evolução da resistência bacteriana. <sup>(104)</sup>  
O conhecimento das tendências de consumo dos antimicrobianos permite adotar medidas para evitar custos desnecessários no cuidado dos pacientes e possíveis efeitos ecológicos que conduzem à resistência. <sup>(105)</sup>

A investigação na área da utilização de medicamentos tem atraído crescente interesse desde 1960. No simpósio intitulado “O Consumo de Medicamentos”, que ocorreu em Oslo em 1969, foi decidido que era necessário um sistema de classificação aceito internacionalmente. Nesse mesmo Simpósio, o *Drug Utilization Research Group* (DURG) foi formado e responsabilizou-se pelo desenvolvimento de métodos internacionalmente aplicáveis para a investigação da utilização de medicamentos. <sup>(106)</sup>

A *Norwegian Medicinal Depot* (NMD) desenvolveu um sistema de classificação conhecido como *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e uma unidade de medida técnica, a *Defined Daily Dose* (DDD) – Dose Diária Definida - a serem utilizadas em estudos de utilização de medicamentos. <sup>(106)</sup>

O *Nordic Council on Medicines* (NLN), criado em 1975, colaborou com a NMD no desenvolvimento posterior da ATC/DDD. O NLN publicou pela primeira vez, em 1976, o *Nordic Statistics on Medicines*, utilizando a metodologia ATC/DDD. Desde então, o interesse pelo sistema ATC/DDD para estudos sobre a utilização de medicamentos expandiu-se. <sup>(106)</sup>

Em 1981, a *World Health Organization* (WHO) *Regional Office for Europe* recomendou o sistema ATC/DDD para a realização de estudos

internacionais de utilização de medicamentos. O WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* foi estabelecido em Oslo, em 1982 sendo responsável pela utilização dessa metodologia. <sup>(9)</sup>

Em 1996, a OMS reconheceu a necessidade de promover a utilização do sistema ATC/DDD como padrão internacional nos estudos de utilização de medicamentos. O Centro foi ligado diretamente aos Serviços Centrais da OMS em Genebra. A OMS é responsável pela coordenação das atividades internacionais e pela manutenção dessa metodologia <sup>(9)</sup>, que têm como objetivos servir como ferramenta na análise de utilização de medicamentos e homogeneizar resultados, tornando-os comparáveis. <sup>(102;106)</sup>

O sistema de classificação ATC divide os fármacos em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual atuam e de acordo com suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Os fármacos são classificados por grupos, em cinco níveis diferentes. São divididos em quatorze grupos principais (1º nível), com dois subgrupos terapêuticos/farmacológicos (2º e 3º níveis). O 4º nível é o subgrupo terapêutico/farmacológico/químico e o 5º nível é a substância química. O 2º, 3º e 4º nível são frequentemente utilizados para identificar os subgrupos farmacológicos, quando tal é considerado mais apropriado que subgrupos terapêuticos ou químicos. <sup>(106)</sup>

A classificação completa da Ampicilina exemplifica a estrutura desse sistema: <sup>(106)</sup>

J: Antinfeciosos gerais (1º nível, grupo anatômico principal)

J01: Antibacteriano uso sistêmico (2º nível, grupo terapêutico principal)

J01C: Antibacteriano beta-lactâmico (3º nível, subgrupo terapêutico/farmacológico)

J01CA: Penicilinas de amplo espectro (4º nível, subgrupo químico)

J01CA01: Ampicilina (5º nível, subgrupo para a substância química).

Desse modo, no sistema ATC todas as preparações simples com ampicilina tem o código J01CA01.

A DDD é definida pelo *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology* como a dose média de manutenção diária para determinado fármaco, na sua principal indicação, em pacientes adultos, com 70 Kg, por uma determinada via de administração e expressa em quantidade de princípio ativo. <sup>(106;107)</sup> Ela é usualmente expressa em gramas <sup>(10)</sup> e deve ser atribuída somente para fármacos que possuem código ATC. <sup>(106)</sup>

Para seu cálculo, divide-se o consumo do referido medicamento pelo produto da sua DDD pelo total de pacientes-dia no mesmo período de tempo considerado, multiplicando-se o resultado por 100 ou 1.000, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{DDD}/100 \text{ pacientes-dia} = A/B \times 100/P$$

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

O resultado de consumo do medicamento é apresentado em número de DDD, que fornece uma estimativa da proporção da população, dentro de uma área definida, tratada diariamente com determinado medicamento. Por exemplo, o resultado de 13,5 DDD/100 leitos-dia significa que, em um dado período, para cada 100 leitos-dia (representando pacientes internados) 13,5 doses de dado medicamento foram consumidas, ou que de cada 100 pacientes internados 13,5 (13,5% dos pacientes), fizeram uso de uma dose no período. <sup>(9)</sup>

É importante salientar que a DDD é uma unidade técnica para medida, mas não reflete necessariamente a dose diária recomendada ou prescrita. <sup>(9;12;108;109)</sup> Expressa desta maneira, fornece estimativa do consumo percentual de dado medicamento em determinado período <sup>(110)</sup> ou a probabilidade de uso de determinado fármaco por um paciente. <sup>(12)</sup> Permite avaliar tendências de consumo no decorrer do tempo e realizar comparações entre grupos da população. <sup>(106;109)</sup> Utilizada na obtenção de uma taxa, como DDD/100 leitos-dia, torna possível a verificação de oscilações reais de consumo, independentes do crescimento da população ou do número de pacientes. <sup>(102)</sup> O número de DDD/1000 habitantes-dia é usualmente utilizado para estudos na população geral, enquanto o número de DDD/100 leitos-dia é preconizado para pacientes internados. <sup>(104)</sup>

Outras alternativas têm sido propostas para monitorar o consumo de antimicrobianos como a medida direta do número de dias de tratamento (DOT) <sup>(108)</sup>, e a dose diária prescrita (DPD). <sup>(111)</sup> A DOT é calculada para cada medicamento, representando a sua administração em um dia e não o total de doses administradas. Por exemplo, a administração de cefazolina como dose única de 1000 mg ou três doses de 1000 mg, a cada 8 horas, representa uma DOT. Estes dados são normalizados para 1000 pacientes-dia. <sup>(108)</sup> A DPD representa a dose diária realmente prescrita na prática clínica diária. É calculada dividindo-se o consumo do medicamento em gramas durante um período de tempo, pelo número de pacientes-dia expostos ao medicamento. <sup>(112)</sup>

Outros métodos utilizados para mensurar o consumo de medicamentos baseiam-se em informações de vendas das indústrias farmacêuticas e distribuidores. O número de unidades é convertido em gramas do medicamento e o número de DDD é calculado, ajustando finalmente para o tamanho da população. <sup>(10)</sup>

Do ponto de vista geral, o número de DDD consumidas em um período de tempo é consequência do número de usuários do medicamento, da dose diária prescrita e da duração do tratamento. Na situação mais simples, em que o medicamento é de uso contínuo, apresenta somente uma indicação e a dose diária prescrita está de acordo com a DDD, o número de DDD deve corresponder ao número de sujeitos que receberam o medicamento e indicar a prevalência da doença. <sup>(113)</sup>

A DDD é uma unidade de medida muito útil para estudos em que o objetivo é a comparação de dados, pois independe de diferenças de preço ou de dose <sup>(114)</sup> e permite comparações ao longo do tempo e entre hospitais, regiões e países. <sup>(104)</sup>

Em estudo realizado na Espanha, em pacientes não hospitalizados, observou-se aumento do consumo da maioria dos antimicrobianos no período de 10 anos, particularmente de cefalosporinas e macrolídeos que passaram, respectivamente, de 0,4 para 1,9 DDD/1000 habitantes-dia e de 1,2 para 3,6 DDD/1000 habitantes-dia. <sup>(105)</sup>

Durante 1996-2000 a taxa anual do consumo de antimicrobianos na região de *British Columbia*, no Canadá, teve redução de 8,2% - de 19,5 para 17,9 DDD/1000 habitantes-dia. O consumo de antimicrobianos foi menor que a média europeia em 2000, mas a taxa de consumo de fluoroquinolonas, novos macrolídeos e cefalosporinas excederam as taxas da Dinamarca (1,4 vs. 0,1; 1,6 vs 0,9 e 1,9 vs 0,02 DDD/1000 habitantes-dia, respectivamente) que possui programas de vigilância e controle de antimicrobianos. <sup>(6)</sup>

Hekster *et al* avaliaram o efeito de *guidelines* e auditorias no uso de antimicrobianos através da DDD/100 leitos-dia. Analisaram o consumo de antimicrobianos durante o período de 4 anos no hospital e nas unidades onde houve intervenção (Unidades de Tratamento Intensivo Geral e Cardíaca, Departamento de Urologia e Cirurgia Geral). Houve redução no consumo anual de antimicrobianos em todo o hospital (de 44 para 33 DDD/100 leitos-dia) e de 381

para 198 DDD/100 leitos-dia no CTI Geral, após as mudanças na política de antimicrobianos, adesão aos *guidelines* e auditoria nos processos. <sup>(12)</sup>

A DDD foi a metodologia utilizada por Harbarth *et al* em um estudo de coorte com pacientes internados em unidades clínicas e cirúrgicas de um hospital terciário na cidade de *Salt Lake*, para acompanhar o consumo de antimicrobianos. Durante o período de 5 anos o uso de fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração e ampicilina sulbactam aumentou de 67,5 para 123,0 DDD/1000 pacientes-dia (82%), de 42,1 para 58,0 DDD/1000 pacientes-dia (38%) e de 36,0 para 71,5 DDD/1000 pacientes-dia (99%), respectivamente. Em contraste, o uso de imipenem diminuiu de 55,6 para 34,6 DDD/1000 pacientes-dia (38%). <sup>(63)</sup>

O uso de antibióticos em 54 hospitais holandeses foi acompanhado entre 1991 e 1996, por Janknegt *et al*. Os autores identificaram que o consumo de antibióticos aumentou gradualmente de 37,2 para 42,5 DDD/100 pacientes-dia. O antibiótico que mostrou maior aumento no uso foi amoxicilina clavulanato. Seu consumo aumentou mais do que três vezes, de 3,93 DDD/100 pacientes-dia em 1991 para 12,5 DDD/100 pacientes-dia em 1996. <sup>(115)</sup>

A metodologia DDD foi utilizada para descrever o uso de antibióticos em 49 hospitais da França. As taxas de uso diferiram entre os diferentes tipos de áreas dos hospitais, variando de 58 DDD/1000 pacientes-dia no departamento de psiquiatria a 1.273 DDD/1000 pacientes-dia no departamento de doenças infecciosas. As penicilinas foram os antibióticos mais prescritos. <sup>(116)</sup>

O consumo de antimicrobianos foi avaliado, por Castro *et al*, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de 1990-1996, onde identificaram que o consumo aumentou no decorrer dos anos, passando de 83,8 DDD/100 leitos-dia, em 1990, a 124,6 DDD/100 leitos-dia em 1996. O grupo de medicamentos mais utilizado foi de penicilinas (39,6%) seguido por cefalosporinas (15,0%), aminoglicosídeos (14,4%), sulfonamidas (12,8%), glicopeptídeos (3,6%) e lincosaminas (3,1%).<sup>(117)</sup>

Um estudo recente, utilizando a base de dados *Acute Care Tracker*, mostrou que do total de 1.795.504 pacientes adultos internados em 130 hospitais durante o período de agosto/2002 a julho /2003, 1.704.174 (59,8%) receberam pelo menos uma dose de antimicrobiano. O consumo dos antimicrobianos foi calculado através das metodologias DDD/1000 pacientes-dia e da DOT/1000 pacientes-dia, que não foi significativamente diferente ( $792 \pm 147$  e  $776 \pm 120$ , respectivamente  $P = 0,137$ ).<sup>(108)</sup>

Alguns estudos têm utilizado DDD para avaliar a associação do consumo de antimicrobianos com resistência bacteriana. Wattal *et al* observaram correlação entre o aumento do consumo de glicopeptídeos (de 0,1 DDD/100 leitos-dia em 1995 para 3,6 DDD/100 leitos-dia em 2001), e o número de isolados de MRSA (24% em 1995 para 43% em 2001), em um hospital de atendimento terciário na Índia.<sup>(3)</sup> No estudo de Harbarth *et al*, apesar do aumento do consumo de antimicrobianos observado, não houve diminuição na taxa de sensibilidade de enterobactérias e *Pseudomonas* spp.<sup>(63)</sup>

#### **4 JUSTIFICATIVA**

A emergência de germes multirresistentes em infecções hospitalares vem se tornando, nas últimas décadas, um problema de saúde pública. Entre os diversos fatores envolvidos com a multirresistência, tem sido destacado o consumo elevado de determinados antimicrobianos. Uma vez que o consumo exerce pressão seletiva para emergência de resistência bacteriana, é necessário que seja monitorado. Adicionalmente, tem sido recomendado que o consumo de medicamentos seja quantificado através de metodologias que permitam comparações não só entre momentos diferentes, mas também entre populações diferentes e, para isso, a OMS recomenda a utilização da dose diária definida como medida de consumo.

Estudos avaliando o consumo de antimicrobianos através da DDD têm mostrado grande variabilidade de resultados, alguns com elevação, outros com redução do consumo de antimicrobianos como um todo ou de classes em particular. Adicionalmente, a maioria dos estudos foram realizados na América do Norte ou Europa e muito poucos na América do Sul. Também são escassos os dados de consumo em centro de terapia intensiva, local onde se considera que o consumo de antimicrobianos é mais alto que em outras unidades hospitalares e as taxas de infecção hospitalar são elevadas.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) já realiza Vigilância de Infecções Hospitalares

e no ano de 2004 passou a fazer Vigilância de GMR, dada a relevância e a transcendência do problema. O monitoramento do consumo de antimicrobianos não faz parte dos indicadores de qualidade assistencial no HCPA, mas poderá vir a ser incorporado após esse trabalho. Até hoje, apenas estudos pontuais avaliaram o consumo destes medicamentos no HCPA através da DDD. Este trabalho permitirá acompanhar o consumo desses medicamentos, através da taxa de DDD, correlacionar com a ocorrência de microrganismos multirresistentes em um Centro de Terapia Intensiva adulto (CTI), fornecer indicadores de monitoramento e avaliação de antimicrobianos e disponibilizar subsídios para a Política de Utilização de Antimicrobianos no HCPA, uma vez que esta deve estar adequada à epidemiologia local.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo Geral:**

- Avaliar a associação entre o consumo de antimicrobianos e a prevalência de germes multirresistentes (GMR) em isolados de pacientes do Centro de Terapia Intensiva adulto (CTI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de julho de 2004 a dezembro de 2006.

### **5.2. Objetivos Específicos:**

- Descrever o consumo de antimicrobianos através da taxa de DDD do CTI adulto e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- Estimar a prevalência de GMR em isolados clínicos de pacientes do CTI com diagnóstico de infecção hospitalar.
- Avaliar a correlação entre o consumo de antimicrobianos no CTI e no hospital com as taxas de GMR nos isolados clínicos de pacientes do CTI, com diagnóstico de infecção hospitalar.
- Caracterizar o perfil de resistência dos GMR isolados em exames microbiológicos realizados em pacientes internados no CTI.

## **6 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (anexo 2).

## **7 FONTE DE FINANCIAMENTO**

Agência de fomento: Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Eickhoff TC. Antibiotics and nosocomial infections. In: Bennett JV BP, editor. Hospital Infections. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 201-14.
- (2) Fuchs FD. Princípios Gerais do Uso de Antimicrobianos. In: Fuchs F, Wannamacher L, Ferreira M, editors. Farmacologia Clínica – Fundamentos da terapêutica Racional. 3ª ed ed. Rio de Janeiro, 2004: Guanabara Koogan; 2004. p. 342.
- (3) Wattal C, Joshi S, Sharma A, Oberoi JK, Prasad KJ. Prescription auditing and antimicrobial resistance at a tertiary care hospital in New Delhi, India. J Hosp Infect 2005 Feb;59(2):156-8.
- (4) Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc'h S, Fonsale N, Page D, et al. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. J Hosp Infect 2005 Feb;59(2):83-9.
- (5) White RL, Friedrich LV, Mihm LB, Bosso JA. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: differences between the hospital and specific patient-care areas. Clin Infect Dis 2000 Jul;31(1):16-23.
- (6) Patrick DM, Marra F, Hutchinson J, Monnet DL, Ng H, Bowie WR. Per capita antibiotic consumption: how does a North American jurisdiction compare with Europe? Clin Infect Dis 2004 Jul 1;39(1):11-7.
- (7) Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. Infect Dis Clin North Am 1997 Dec;11(4):757-65.
- (8) Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clin Infect Dis 1997 Sep;25(3):584-99.
- (9) Ronning M, Blix HS, Harbo BT, Strom H. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose--are drug utilisation data comparable? Eur J Clin Pharmacol 2000 Dec;56(9-10):723-7.
- (10) Monnet DL, Molstad S, Cars O. Defined daily doses of antimicrobials reflect antimicrobial prescriptions in ambulatory care. J Antimicrob Chemother 2004 Jun;53(6):1109-11.

- (11) Resi D, Castelvetri C, Vaccheri A, Montanaro N. The therapeutic course as a measure complementary to defined daily doses when studying exposure to antibacterial agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 May;57(2):177-80.
- (12) Hekster YA, Vree TB, Goris RJ, Boerema JB. The defined daily dose per 100 bed-days as a unit of comparison and a parameter for studying antimicrobial drug use in a university hospital. A retrospective study of the effects of guidelines and audit on antimicrobial drug use. *J Clin Hosp Pharm* 1982 Dec;7(4):251-60.
- (13) Craig WA. Antibacterial Therapy. In: Goldman & Ausiell, editor. *Cecil Textbook of Medicine*. 22 ed. Saunders: Copyright; 2004. p. 1853-926.
- (14) Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control* 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S3-10.
- (15) Koch AL. Bacterial wall as target for attack: past, present, and future research. *Clin Microbiol Rev* 2003 Oct;16(4):673-87.
- (16) Opal SM, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 1999 Aug;27(8):1608-16.
- (17) Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2002 Mar;2(3):171-9.
- (18) Mainardi JL, Morel V, Fourgeaud M, Cremniter J, Blanot D, Legrand R, et al. Balance between two transpeptidation mechanisms determines the expression of beta-lactam resistance in *Enterococcus faecium*. *J Biol Chem* 2002 Sep 27;277(39):35801-7.
- (19) Periti P, Mazzei T. New criteria for selecting the proper antimicrobial chemotherapy for severe sepsis and septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 1999 Jul;12(2):97-105.
- (20) Singh GS. Beta-lactams in the new millennium. Part-II: cepheims, oxacepheims, penams and sulbactam. *Mini Rev Med Chem* 2004 Jan;4(1):93-109.
- (21) Yao J, Moellering R. Antibacterial Agents. In: Murray PR, Baron E, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9 th ed. Washington: ASM PRESS; 2007. p. 1077-113.
- (22) Waga S, Stillman B. The DNA replication fork in eukaryotic cells. *Annu Rev Biochem* 1998;67:721-51.

- (23) Hardy CD, Cozzarelli NR. Alteration of Escherichia coli topoisomerase IV to novobiocin resistance. Antimicrob Agents Chemother 2003 Mar;47(3):941-7.
- (24) Noller HF. Structure of ribosomal RNA. Annu Rev Biochem 1984;53:119-62.
- (25) Sachs AB, Sarnow P, Hentze MW. Starting at the beginning, middle, and end: translation initiation in eukaryotes. Cell 1997 Jun 13;89(6):831-8.
- (26) Kunin CM. Antibiotic usage in the USA: Quantity and quality. In: Kunin CM., editor. Practical Aspects of antibiotic Review. Atlanta American health Consultants; 1979.
- (27) Sunenshine RH, Liedtke LA, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. Clin Infect Dis 2004 Apr 1;38(7):934-8.
- (28) Murthy R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. Chest 2001 Feb;119(2 Suppl):405S-11S.
- (29) Zanon U AANJ. A realidade sanitária brasileira e o controle de infecções hospitalares. In: Zanon U NJ, editor. Infecções hospitalares – prevenção, diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: MEDSI, 1987. p. 939-52.
- (30) BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria 2616 de 12/05/98. Diário Oficial da União 1998 May 15.
- (31) Weinstein RA. Hospital-Acquired Infections. In: Kasper DL BEHSLDJJ, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>a</sup> ed. 2005. p. 775-80.
- (32) Chotani RA, Roghmann MC, Perl TM. Nosocomial Infections. In: Nelson.KE, Williams CM, Graham NMH, editors. Infectious disease Epidemiology – Theory and practice. Aspen Publication; 2001. p. 505-38.
- (33) Amin AN, Rehm SJ. Infections in hospitalized patients: what is happening and who can help? Cleve Clin J Med 2007 Aug;74 Suppl 4:S2-S5.
- (34) Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated infections (HAIs). CDC 2007 [cited 2007 Feb 15]; Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/healthDis.html>
- (35) Gastmeier P, Kampf G, Wischnewski N, Hauer T, Schulgen G, Schumacher M, et al. Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. J Hosp Infect 1998 Jan;38(1):37-49.
- (36) Maugat S, Carbonne A, Astagneau P. Significant reduction of nosocomial infectious: stratified analysis of prevalence national studies performed in

- 1996 and 2001 in French north interregion. *Pathol Biol (Paris)* 2003 Oct;51(8-9):483-9.
- (37) Di Pietrantonj C., Ferrara L, Lomolino G. Multicenter study of the prevalence of nosocomial infections in Italian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 Jan;25(1):85-7.
- (38) Sax H. Nationwide surveillance of nosocomial infections in Switzerland--methods and results of the Swiss Nosocomial Infection Prevalence Studies (SNIP) in 1999 and 2002. *Ther Umsch* 2004 Mar;61(3):197-203.
- (39) Prade SS, Oliveira ST, Rodriguez R, Nunes FA, Netto EM, Felix JQ, et al. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. *Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar - MS* 1995;2(2):11-24.
- (40) Fridkin SK. Routine cycling of antimicrobial agents as an infection-control measure. *Clin Infect Dis* 2003 Jun 1;36(11):1438-44.
- (41) Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999 Aug;29(2):239-44.
- (42) Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S20-S28.
- (43) Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004 Feb;8(1):25-79.
- (44) Centers for Disease Control and Prevention, CDC. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. Why a Campaign? CDC 2007 November 24 [cited 2007 Nov 24]; Available from: URL: <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/problem.htm>
- (45) Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 Sep;24(9):690-8.
- (46) Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S82-S89.
- (47) Rice LB. Emerging issues in the management of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Cleve Clin J Med* 2007 Aug;74 Suppl 4:S12-S20.

- (48) Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997 Mar;111(3):676-85.
- (49) Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jul;156(1):196-200.
- (50) Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998 Feb;113(2):412-20.
- (51) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000 Jul;118(1):146-55.
- (52) Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcala MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003 May;123(5):1615-24.
- (53) Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003 Nov;115(7):529-35.
- (54) Haley RW, Quade D, Freeman HE, Bennett JV. The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. *Am J Epidemiol* 1980 May;111(5):472-85.
- (55) Eickhoff TC. Nosocomial Infections - a 1980 view: Progress, Priorities and prognosis. In: Dixon R, editor. *Nosocomial infections*. Atlanta: Yorke Medical Books; 1981. p. 1-8.
- (56) Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985 Feb;121(2):182-205.
- (57) Bauer A, Perry D, Kirby W. Drug usage and antibiotic susceptibility of staphylococci. *JAMA* 1960 Jun 4;173:475-80.
- (58) Ruttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2004 Feb 1;38(3):348-56.

- (59) Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004 Jun;10(6):502-11.
- (60) Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, Tenover FC, McGowan JE, Jr., Gaynes RP. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2002 Jul;8(7):702-7.
- (61) Tavares W. Resistência Bacteriana. In: Tavares W, editor. *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 55-144.
- (62) Couto R. Bactérias Multirresistentes. In: Couto R, Pedrosa TMG, Nogueira JM, editors. *Infecção Hospitalar e Outras Complicações não Infecciosas da Doença*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 557-88.
- (63) Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001 Nov 1;33(9):1462-8.
- (64) Segal-Maurer S, Urban C, Rahal JJ, Jr. Current perspectives on multidrug-resistant bacteria. *Epidemiology and control. Infect Dis Clin North Am* 1996 Dec;10(4):939-57.
- (65) Conly J. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002 Oct 15;167(8):885-91.
- (66) Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 May;24(5):362-86.
- (67) Lim SM, Webb SA. Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance. *Anaesthesia* 2005 Sep;60(9):887-902.
- (68) Jacoby G. Antimicrobial action and resistance. In: Root R, Waldvogel F, Corey L, Stamm W, editors. *Clinical Infectious Disease: A Practical Approach*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 209-15.
- (69) Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 Oct;38(10):2231-7.
- (70) Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001 Oct;1(3):147-55.

- (71) Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997 Oct;10(4):781-91.
- (72) Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000 Oct;13(4):686-707.
- (73) Nikaido H. Outer membrane barrier as a mechanism of antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Nov;33(11):1831-6.
- (74) Hanaki H, Kuwahara-Arai K, Boyle-Vavra S, Daum RS, Labischinski H, Hiramatsu K. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *J Antimicrob Chemother* 1998 Aug;42(2):199-209.
- (75) Hiramatsu K, Hanaki H. Glycopeptide resistance in staphylococci. *Curr Opin Infect Dis* 1998 Dec;11(6):653-8.
- (76) Benveniste R, Davies J. Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem* 1973;42:471-506.
- (77) Robins-Brown RM, Gaspar MN, Ward JI, Wachsmuth IK, Koornhof HJ, Jacobs MR, et al. Resistance mechanisms of multiply resistant pneumococci: antibiotic degradation studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1979 Mar;15(3):470-4.
- (78) Shaw WV. Bacterial resistance to chloramphenicol. *Br Med Bull* 1984 Jan;40(1):36-41.
- (79) Rice L, Bonomo RA. Mechanisms of resistance to Antibacterial Agents. In: Murray PR, Baron E, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9 th ed. Washington: ASM PRESS; 2007. p. 1114-45.
- (80) Leung T, Williams JD. beta-Lactamases of subspecies of *Bacteroides fragilis*. *J Antimicrob Chemother* 1978 Jul;4(B):47-54.
- (81) Nord CE, Lindqvist L, Olsson-Liljequist B, Tuner K. Beta-lactamases in anaerobic bacteria. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985;46:57-63.
- (82) Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Sep;44(9):2233-41.
- (83) Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-positive bacteria and the mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Oct;44(10):2595-9.

- (84) Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001 Mar;47(3):247-50.
- (85) Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001 Oct;14(4):933-51, table.
- (86) Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of Gram-negative bacteria. *Crit Care Med* 2001 Apr;29(4 Suppl):N75-N81.
- (87) Nordmann P. Trends in beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 1998 Aug;27 Suppl 1:S100-S106.
- (88) Goldmann DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis* 1997 Jan;24 Suppl 1:S139-S145.
- (89) Centers for Disease Control and Prevention C. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Surgical Patients. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) 2003 November [cited 2007 Oct 14];
- (90) Seligman BG, Ribeiro RA, Kuchenbecker RS, Grings AO, Dos Santos RP, Machado AR, et al. Critical steps in fluoroquinolones and carbapenems prescriptions: results from a prospective clinical audit. *Int J Clin Pract* 2007 Jan;61(1):147-52.
- (91) Jessop AB, John JF, Jr., Paul SM. Risk factors associated with the acquisition of amikacin-resistant gram-negative bacilli in central New Jersey hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 Mar;19(3):186-8.
- (92) Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003 Jul 15;37(2):180-6.
- (93) Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004 May 15;38 Suppl 4:S341-S345.
- (94) Kolar M, Pantucek R, Vagnerova I, Sauer P, Kesselova M, Cekanova L, et al. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Czech Republic. *New Microbiol* 2006 Apr;29(2):121-5.
- (95) Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005 Feb 12;365(9459):579-87.

- (96) Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control* 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S55-S63.
- (97) Nseir S, Di PC, Soubrier S, Delour P, Lenci H, Roussel-Delvallez M, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005 Feb;33(2):283-9.
- (98) 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.
- (99) Mendes C, Oplustil C, Sakagami E, Turner P, Kiffer C. Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002. *Braz J Infect Dis* 2005 Feb;9(1):44-51.
- (100) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007 Jan 15;44(2):159-77.
- (101) With K., Meyer E, Steib-Bauert M, Schwab F, Daschner FD, Kern WV. Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units. *J Hosp Infect* 2006 Nov;64(3):231-7.
- (102) Osorio-De-Castro CG, Peixoto MA, Castilho SR. Changes in perinatal care as a determinant of the level and diversity of antiinfectives use in a neonatal intensive care unit in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 2002 Jan;18(1):257-67.
- (103) Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance. A public health action plan to combat antimicrobial resistance. Part I. Domestic issues. Atlanta: Centrs for disease Control and Prevention, 2001:1-43. available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/actionplan/index.htm> 2007 [cited 2007 Oct 9];
- (104) Natsch S, Hekster YA, de JR, Heerdink ER, Herings RM, van der Meer JW. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 Jan;17(1):20-4.
- (105) Bremon AR, Ruiz-Tovar M, Gorricho BP, de Torres PD, Rodriguez RL. Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997. *J Antimicrob Chemother* 2000 Mar;45(3):395-400.

- (106) WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. WHO 2005 [cited 2007 Oct 10]; Available from: URL: <http://whocc.no/atcddd>
- (107) Filius PM, Liem TB, van der Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2005 May;55(5):805-8.
- (108) Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007 Mar 1;44(5):664-70.
- (109) Curtis C, Marriott J, Langley C. Development of a prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care. *J Antimicrob Chemother* 2004 Aug;54(2):529-33.
- (110) Capellà D. Descriptive tools and analysis. In: Dukes MNG, editor. *Drug Utilization Studies. Methods and Uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe; 1993.
- (111) Muller A, Monnet DL, Talon D, Henon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006 May;61(5):585-91.
- (112) Mandy B, Koutny E, Cornette C, Woronoff-Lemsi MC, Talon D. Methodological validation of monitoring indicators of antibiotics use in hospitals. *Pharm World Sci* 2004 Apr;26(2):90-5.
- (113) Cosentino M, Leoni O, Banfi F, Lecchini S, Frigo G. An approach for the estimation of drug prescribing using the defined daily dose methodology and drug dispensation data. Theoretical considerations and practical applications. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 Sep;56(6-7):513-7.
- (114) Wertheimer AI. The defined daily dose system (DDD) for drug utilization review. *Hosp Pharm* 1986 Mar;21(3):233-41, 258.
- (115) Janknegt R, Oude LA, Gould IM, van der Meer JW. Antibiotic use in Dutch hospitals 1991-1996. *J Antimicrob Chemother* 2000 Feb;45(2):251-6.
- (116) Rogues AM, Placet-Thomazeau B, Parneix P, Vincent I, Ploy MC, Marty N, et al. Use of antibiotics in hospitals in south-western France. *J Hosp Infect* 2004 Nov;58(3):187-92.
- (117) Castro MS, Pilger D, Ferreira MB, Kopittke L. Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. *Rev Saude Publica* 2002 Oct;36(5):553-8.

**9 Artigo – Versão em Inglês**

**FORMATADO PARA REVISTA JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION**

## **Antimicrobial Use and Bacterial Resistance in Intensive Care Unit in a University Hospital in Southern Brazil**

Jacoby TS<sup>1</sup>, Kuchenbecker RS<sup>2</sup>, Magedanz L<sup>3</sup>, Guzatto P<sup>3</sup> Moreira LB<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pharmacy Department and Hospital Infection Control Committee on Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Hospital Infection Control Committee, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> Student at College of Pharmacy, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>4</sup> Post-Graduate Program in Medical Sciences - School of Medicine and Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Pharmacy and Therapeutics Committee on Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

*Corresponding author:*

Thalita Silva Jacoby

Rua Ramiro Barcelos, 2350

CEP:

Porto Alegre – RS, Brazil

Tel.: + 55 51 2101 8866

Fax: + 55 51 2101 8511

E-mail: [thalita.jacoby@gmail.com](mailto:thalita.jacoby@gmail.com)

Financial support: Research Incentive Fund (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

## Summary

Many pathogens can rapidly develop resistance to commonly used antibiotics under the selective pressure of antibiotic exposure. This ecological study describes antimicrobial consumption expressed as the number of DDD/100 patient-days and bacterial resistance in a teaching hospital in Southern Brazil. Microbiological isolates from Intensive Care Unit patients with established diagnosis of nosocomial infections were included. Overall hospital consumption per 100 patient-days of piperacillin tazobactam, fluoroquinolones and cephalosporines increased from 1.9 to 2.3 DDD ( $P < 0.01$ ), from 4.7 to 10.3 DDD ( $P < 0.01$ ) and from 12.1 to 16.4 DDD ( $P < 0.01$ ) respectively. The consumption of ampicillim sulbactam and aminoglycosides decreased from 9.8 to 1.6 DDD ( $P < 0.01$ ) and from 4.7 to 4.4 DDD ( $P < 0.01$ ). From 1490 microbiological isolates, bacterial multiresistance was identified in 31.3% (466) – being 45.3% (190) among Gram positive and 31.9% (276) among Gram negative isolates. There was a rise in multiresistance rates ( $P = 0.02$ ), meropenem-resistant *Klebsiella* spp rate ( $P=0.01$ ), meropenem-resistant *Acinetobacter* spp ( $P=0.02$ ) and a trend for reduction in ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas* spp multiresistance rate ( $P=0.09$ ). There was a positive correlation between all bacterial multiresistance rate and DDD of cephalosporines ( $P < 0.01$ ) and fluoroquinolones ( $P= 0.03$ ). The rates of ceftazidime-resistant *Klebsiella* spp correlated with DDD of fluoroquinolones and cephalosporines, ceftazidime –resistant *Pseudomonas* spp with consumption of cephalosporines and MRSA with fluoroquinolones. Antimicrobial resistance is a growing problem in our hospital. Monitoring the development of resistance and consumption of antimicrobials would help improving the local antimicrobial policy to prevent the emergence of multiresistance.

**Keywords: microbial resistance; drug resistance; antimicrobial use; defined daily dose; acquired-hospital infection; cross infection**

## Introduction

Between 5% and 15% of hospital inpatients develop an infection during hospital stay. In addition, critically ill patients in an intensive care unit (ICU) are 5-10 times more likely to acquire a hospital-acquired infection (HAI) than those in non-critical wards.<sup>(1)</sup> HAI are increasing in prevalence due to a number of factors, including aging populations and increasing numbers of immunocompromised patients, as well as increasing use of invasive interventions.<sup>(2)</sup>

Antimicrobials are among the most common drugs prescribed in hospitals today. They may account for up to 30% of a hospital's drug budget. For many years, inappropriate use of antibiotics has been recognized as a major problem and a reason for high costs, as well as the selection and spread of drug resistant microorganisms.<sup>(3)</sup> Antimicrobial resistant bacteria are associated with greater morbidity and mortality.<sup>(4)</sup> Several lines of evidence suggest that there is a causal association between antimicrobial usage in hospitals and antimicrobial resistance.<sup>(5)</sup> Many pathogens can rapidly develop resistance to commonly used antibiotics under the selective pressure of antibiotic exposure. Extended-spectrum cephalosporins,  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations, carbapenems and fluoroquinolones are the most common antibiotics associated with resistance.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococci*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, ciprofloxacin-resistant *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp are some examples of antibiotic induced resistance<sup>(1;4)</sup>

HAI due to multidrug-resistant *Acinetobacter* spp and *Pseudomonas* spp strains are a growing problem in intensive care units of tertiary care hospitals.<sup>(12)</sup> Bremon *et al* reported the percentages of imipenem-resistant *Acinetobacter* spp strains in 1991 and 1996 as 1.3% and 80%, respectively.<sup>(6)</sup>

Many organizations have recommended that aggregated antibacterial drug use should be monitored at local and national levels to better understand the relationship between the use of antimicrobial drugs and emerging antimicrobial resistance.<sup>(7)</sup> The anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system and the defined daily dose (DDD) as a unit of measurement are recommended by the World Health Organization (WHO) for use in drug consumption studies<sup>(8;9)</sup> and has also been used to demonstrate a quantitative, ecological relationship between antimicrobial use and resistance in hospitals.<sup>(10)</sup>

The DDD is an international unit and corresponds to the assumed average maintenance dose per day for the drug's main indication in adults. It is usually expressed in grams. When dosage depends on body weight, the DDD is calculated for an 70 Kg adult. <sup>(7;11)</sup> The DDD is not a reflection of a prescribed or recommended daily dose. The ATC/DDD provides a convenient tool that allows comparisons between different settings, regions or even countries and to study long-term trends in drug use. <sup>(8;12)</sup>

The present study describes the relationship between antimicrobial consumption and microbial resistance at an ICU of a teaching hospital in Southern Brazil.

## **Methods**

In this ecological study, microbiological isolates from all inpatients 15 years old and older admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of our institution with established diagnosis of HAI, identified before or after ICU admission, from July 2004 to December 2006. HAI were classified by the Infection Control Committee (ICC) nurse based on diagnostic criteria of the Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). <sup>(13)</sup> Only the result of the first microbiological isolate was considered, irrespective of the body site from which the specimen was obtained or the antimicrobial susceptibility pattern. <sup>(14)</sup> Duplicate isolates of each species on the same patient and isolates with diagnosis of community-acquired infections and colonization were excluded. All microorganisms were identified at the Microbiology Unit. The identification of the bacteria species was performed according to protocols of clinical laboratory, and susceptibility test by disk-diffusion method were interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Data on antimicrobial consumption and microbiological isolates were obtained from the institution's electronic database and computed for the ICU and all hospital wards.

The study was carried out at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a public, tertiary teaching general hospital with 749 beds, in Southern Brazil. The ICU has 34 beds for medical and surgical patients. The study was approved by the Institution's Review and Ethics Committee.

### *Measures of antimicrobial Use*

Antibiotics consumption was computed for ICU and for overall hospital. Data on consumption of glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), cephalosporins (cefepime, ceftazidime, cefalotin, ceftriaxone, cefotaxime, cefuroxime, ceftazolin and ceftioxin), fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin), penicillins with  $\beta$ -lactamase inhibitors (ampicillin/sulbactam and piperacillin/tazobactam), carbapenems (imipenem, ertapenem and meropenem) and aminoglycosides (gentamicin, amikacin and tobramycin) were expressed as the number of defined daily dose (DDD) per 100 patient-days on a monthly basis. The dosage in grams of antibiotics consumption were further converted into a number of DDD using the 2005 version of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System and the DDD index.<sup>(15)</sup> To adjust for the population size, we estimated the incidence density of antimicrobial use, expressed as DDD per 100 patient-days. The use of antimicrobials was expressed as DDD/100 patient-days by month, but in the present paper, data was reported on a quarterly basis.

#### *Resistance data*

The frequency of antimicrobial resistance in isolates obtained from ICU patients was evaluated for the following bacteria: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Serratia* spp, *Proteus* spp, *Acinetobacter* spp, *Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia*.

Bacterial multiresistance was classified according to the CDC recommendations and ICC criteria, and included the following: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing *Klebsiella* spp and *Escherichia coli*, ceftazidime-resistant and/or carbapenems-resistant *Pseudomonas* spp, ampicillin/sulbactam-resistant and/or carbapenems-resistant *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp - *Citrobacter* spp - *Serratia* spp and *Proteus* spp susceptible for carbapenems only, sulfamethoxazole/trimethoprim-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*, any *Burkholderia cepacia*, vancomycin-resistant *Enterococcus* spp and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Isolates with intermediate susceptibility were considered resistant isolates.<sup>(14)</sup>

#### *Statistical analysis*

The bacterial multiresistance rate was calculated by dividing the number of resistant isolates by the total number of bacterial isolates and multiplying the quotient by 100. The bacterial multiresistance incidence density was defined as the number of

resistant isolates recovered per 1000 patient-days. Pearson's or Spearman's correlation coefficient and linear regression were used to estimate the relationship between antibiotic consumption and prevalence of bacterial multiresistance. In an attempt to obtain data with reduced time-related variability, DDD and the multiresistant bacteria rates were grouped into quartiles amongst the studied period.

A sample size of a 30-consecutive-months period was estimated considering a correlation coefficient ( $r$ ) for the rate of bacterial multiresistance with antimicrobial DDD of 0.5,  $\alpha$  0.05 and  $\beta$  0.20.<sup>(4;16)</sup> All collected data were stored using the *Epi-info* version 3.3.2 database. Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences 14.0 and STATA 10. Statistical significance in all analyses was defined as a  $P < 0.05$ .

## Results

Characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean ICU hospital-acquired infection rate from July 2004 through December 2006 was  $33.3 \pm 6.5/1000$  patient-days, and 36.4% of studied patients had acquired the infection before ICU admission.

### *Consumption of antibiotics*

The use of antimicrobials was expressed as DDD/100 patient-days by month. Figure 1 shows the quarterly variation on consumption of commonly used antimicrobial agents at the hospital. From July 2004 through December 2006, all hospital consumption of piperacillin tazobactam, fluoroquinolones and cephalosporines increased from 1.9 to 2.3 DDD/100 patient-days ( $r=0.61$ ,  $P < 0.01$ ), from 4.7 to 10.3 DDD/100 patient-days ( $r=0.56$ ,  $P < 0.01$ ) and from 12.1 to 16.4 DDD/100 patient-days ( $r=0.60$ ,  $P < 0.01$ ) respectively. In contrast, the consumption of ampicillin sulbactam and aminoglycosides decreased from 9.8 to 1.6 DDD/100 patient-days ( $r=-0.75$ ,  $P < 0.01$ ) and from 4.7 to 4.4 DDD/100 patient-days ( $r=-0.60$ ,  $P < 0.01$ ) respectively. No trends were observed for carbapenems and glycopeptides consumption. Considering the ICU antimicrobial use, only DDD of piperacillin tazobactam and ampicillin sulbactam changed with time, increasing from 6.8 to 9.0 DDD/100 patient-days ( $r=0.57$ ,  $P < 0.01$ ) and decreasing from 22.0 to 3.8 DDD/100 patient-days ( $r=-0.37$ ,  $P = 0.04$ ) respectively.

### *Microbiological results*

During the thirty-month studied period, 1.490 microbiological isolates were included, being 419 (28.1%) Gram positive bacteria [*Staphylococcus aureus* (254), *Enterococcus* sp (71), *Staphylococcus* spp coagulase negative (56), *Streptococcus* spp (24)], 866 (58.1%) Gram negative bacteria [*Klebsiella* spp (179), *Pseudomonas* spp (177), *Escherichia coli* (126), *Acinetobacter* spp (117), *Enterobacter* spp (96), *Haemophilus* sp (34), *Proteus* spp (29), *Stenotrophomonas* spp (28), Gram-negative non-fermenting bacilli (26), *Serratia* spp (22), *Citrobacter* spp (14), *Morganella morganii* (10), *Burkholderia cepacia* (5)] and 205 (13.8%) others species [*Candida* spp (184)]. Bacterial multiresistance was identified in 31.3% of isolates (466), being 45.3% (190) among Gram positive and 31.9% (276) among Gram negative isolates. There was a significant variation of multiresistant isolates rates with time ( $r = 0.43$   $P = 0.02$ ), with rates ranging from 9.8% at the third month to 47.8% at the 26<sup>th</sup> month.

Table 2 shows resistance trends among the most frequent multiresistant microorganism's causing HAI in ICU patients by quarter periods. There was a significant rise in meropenem-resistant *Klebsiella* spp isolates rate ( $r = 0.76$ ,  $P = 0.01$ ) and in meropenem-resistant *Acinetobacter* spp isolates ( $r = 0.70$ ,  $P = 0.02$ ) in the studied period. On the other side, it was observed a trend for reduction in ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas* spp isolates rate ( $r = -0.56$ ,  $P = 0.09$ ). The rates of meropenem, ceftazidime -resistant *Pseudomonas* spp, ampicillin sulbactam-resistant *Acinetobacter* spp, meropenem, ceftazidime, ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* and ceftazidime, ciprofloxacin-resistant *Klebsiella* spp did not change in the period. Of note, only one vancomycin-resistant *Enterococcus* spp was identified in the period.

### *Relationship between antibiotic consumption and rates of resistance*

Considering the entire hospital's antimicrobial consumption, there was a positive correlation between all bacterial multiresistance rate and DDD of cephalosporines ( $r = 0.79$ ,  $P < 0.01$ ) and fluoroquinolones ( $r = 0.68$ ,  $P = 0.03$ ). No correlation was found between bacterial multiresistance rate and consumption of aminoglycosides ( $r = -0.41$ ,  $P = 0.24$ ), ampicillin sulbactam ( $r = -0.44$ ,  $P = 0.21$ ), piperacillin tazobactam ( $r = 0.40$ ,  $P = 0.25$ ), carbapenems ( $r = -0.02$ ,  $P = 0.96$ ) and glycopeptides ( $r = -0.50$ ,  $P = 0.14$ ). The correlations between DDD of antibiotics used and rates of multiresistant *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp and *Pseudomonas* spp are shown in Table 3. The rates in ceftazidime-resistant *Klebsiella* spp were significantly correlated with DDD of fluoroquinolones and cephalosporines (Figures 2 and 3) and oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* with

DDD of fluoroquinolones (Figure 4). A trend for correlation between rates of ampicillin sulbactam-resistant *Acinetobacter* spp and consumption of carbapenems was observed. The rates of ceftazidime-resistant *Pseudomonas* spp correlated with the DDD of cephalosporines (Figure 5). When the association between antimicrobials consumption and multiresistance was analyzed considering the ICU's DDD no correlations were observed.

We also explored the correlation between the HCPA's HAI general rate with bacterial multiresistance at the ICU in the studied period. The HAI general rate is calculated by computing HAI that occur in all 22 non-critical wards and three ICU (adult, neonatal and pediatric) at HCPA, divided by the number of patient-days on a monthly basis. The general HAI rate at our institution results from a hospital-wide HAI surveillance method that is performed by the ICC at HCPA. In the studied period 34.5% of the variation of the bacteria multiresistance rate at ICU was associated with the variation of HCPA's general HAI rate ( $R^2 = 0.34$ ,  $P < 0.01$ ).

## Discussion

Alongside a 30-month study period of a consecutive sample of 1.490 bacterial isolates in a Brazilian tertiary ICU, we observed an increase in fluoroquinolones and cephalosporines consumption, respectively, 4.7 to 10.3 DDD/100 patient-days ( $r=0.56$ ,  $P<0.01$ ) and 12.1 to 16.4 DDD/100 patient-days ( $r=0.60$ ,  $P<0.01$ ) that positively correlated with the frequency of multiresistant isolates, respectively, ( $r=0.68$ ,  $P=0.03$ ) and ( $r=0.79$ ,  $P<0.01$ ). That is to say, the variation of multiresistance bacterial rates of, fluoroquinolones and cephalosporines, could be associated to the variation of their DDD rates in the studied period. We found a general multiresistance rate of 31.3% (466 isolates) in the ICU. Trends of increasing usage of fluoroquinolones and cephalosporines were observed elsewhere.<sup>(4;17;18)</sup> Fluoroquinolone use was associated with ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(19)</sup>, MRSA and ESBL<sup>(20)</sup> emergence. Fluoroquinolones were also significantly associated with the increased incidence of cefotaxime resistance in *Klebsiella pneumoniae* and carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>(4)</sup> Tacconelli *et al*<sup>(21)</sup> showed that usage of fluoroquinolones, cephalosporines and glycopeptides was associated with MRSA infection or colonization. In our study, increased use of fluoroquinolones correlated with the emergence of *klebsiella* spp multiresistant isolates, ceftazidime-resistant *Klebsiella* spp and oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Studies have demonstrated an association between cephalosporines usage and increasing rates of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp and *Pseudomonas aeruginosa*, ciprofloxacin-resistant or cefotaxime-resistant *Escherichia coli* and meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>(4;18;22)</sup> We also recorded a significantly positive correlation of cephalosporines DDD with increasing rate of ceftazidime-resistant *Klebsiella* spp.

Previous studies showed that an increase in the incidence of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, cefotaxime-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* resulted in an increase of carbapenems usage.<sup>(16;23;24)</sup> A trend for positive correlation of carbapenems DDD was observed with the rate of ampicillin sulbactam resistant *Acinetobacter* spp only, and it may reflect the alternative use of meropenem – the carbapenem available at the institution during the studied period - to treat resistant *Acinetobacter* spp.

Of note, decreasing DDD of ampicillin sulbactam and increasing DDD of piperacillin tazobactam reflects the institutional antimicrobial policy that includes clinical pathways, amongst others strategies.

Antibiotic exposure remains one important risk factor for antibiotic resistance acquisition by hospitalized patients.<sup>(4;25)</sup> Evidence of the association between previous antibiotic therapy and colonization or infection due to antibiotic-resistant bacteria has been reported for different microorganisms including vancomycin-resistant *enterococci* (VRE), extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria and imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>(16;21;26)</sup> In this study, the rates of multiresistance of *Pseudomonas* spp and MRSA varied widely during the period, remaining high in comparison with other data<sup>(18;27-30)</sup>, but it did not show a trend for continuous elevation by time. The emergence of VRE was not a problem in our ICU, reflecting local conditions or the efficacy of preventive measures of infection control and the institution's antimicrobial policy.

In our study, we observed a significant correlation between antimicrobial consumption with bacterial multiresistance rates when DDD for all hospital was considered. The same findings were not observed when only DDD rates related to ICU antibiotic consumption were considered. These findings may have several potential explanations. First, from a population phenomenon like multiresistant bacteria, the antibiotic pressure represented by DDD of all hospital may represent a more explanatory variable comparatively to the DDD of the ICU alone. Secondly, generally

critically ill patients acquire the infection and are exposed to antimicrobial before the ICU admission.

Further, the ecological approach adopted here may not reflect all notorious multifactorial causes of emergence and nosocomial dissemination of antimicrobial resistance. Those causes include the selective pressure that results from inappropriate antibiotic use, prior hospitalization, admission to ICU, invasive devices or loss of integrity of normal skin and mucosal barriers, cross transmission from patient to patient, unwashed hands, failure of health care workers to change gloves between patient tasks and lack of compliance with hand disinfection procedures.<sup>(21;31-33)</sup> Ecological studies have some limitations compared to individual level analysis when addressing bacterial multiresistance at hospital settings.<sup>(16)</sup> An ecological approach is not able to take in to account time as an important exposure variable related to the emergence of multiresistance. On the other side, the ecological approach adopted at our study seemed to be the best known study design to address such a population phenomena like antibiotic pressure and its impact on multiresistant bacteria. By its turn, antibiotic pressure is non-tangible and subjective concept which remains to be fully understood. Some studies used DDD as an indicator of the impact of antibiotic pressure in the emergence of multiresistant bacteria, although there are some limitations on that approach.<sup>(34)</sup>

DDD methodology used in this study is the validated method to analyze trends of antibiotics utilization and to compare usage in hospitals. Further, it seems to be the best known indicator to assess the phenomena of antibiotic pressure and its casual relationship with bacterial multiresistance. More recently, mathematical models have been widely used in infectious diseases epidemiology, since they are able to describe, quantify, and capture the dynamics of transmission and spread of pathogens that can cause HAI, most of which are associated with multiple antimicrobial resistance.<sup>(35)</sup> Such methodologies may provide further explanation to antimicrobial emerging resistance.

As another potential methodological shortcoming, the analysis of aggregated data in our study may be limited by the “ecologic bias”, which is the failure of group level-effect estimates to reflect the biological effect at the individual-patient level. The bias is a result of the fact that, unlike individual-level studies, ecologic studies do not link individual outcome events to individual exposure histories.<sup>(16)</sup>

As it was stated before, our study only computed isolates from documented infections, not colonizing microorganisms. In order to obtain that information, each case was individually revised by the ICC nurse. Previously published aggregated analysis

that assessed the causal relationship between antibiotic consumption and multiresistance did not differentiate between colonization and infection <sup>(4;16)</sup>, which seems to be an important aspect when the objective is to assess the impact of antibiotic exposure and the risk of emergency of bacterial multiresistance.

One of the more interesting findings of our study is certainly the positive correlation between the institutional HAI general rate and the bacterial multiresistance rate at ICU. According to the aforementioned results, more than one third of the multiresistant bacteria rate at the ICU shall be addressed through infection control measures implemented outside that unit, at the non-critical wards. That outcome underlines the importance of ecological approaches addressing the “institutional epidemiologic weight” of compartments (e.g. ICU and non-critical wards) or hospitals in dissemination or maintenance of outbreaks and multiresistant bacteria endemic levels. In the study by Hartley *et al*, they mathematically estimated the contribution of a specific population (“compartment”) in a specific epidemic or outbreak.<sup>(36)</sup> These approaches not only underlines the importance of implementing effective measures to manage rising tendency of bacteria multiresistance at ICU, but also emphasizes broader approaches that go beyond clinical practices at the ICU.

In summary, thirty-four percent of the variation of the bacterial multiresistance rate at ICU can be related to the variation of HAI general rate in the studied period. This finding underlines the relevance of implementing hospital-wide approaches to HAI surveillance, and emphasizes the importance of ecological approaches addressing the “institutional epidemiologic weight” of compartments in multiresistant bacteria endemic levels.

### **Acknowledgements**

We thank Pharmacy students Clarissa Gomes, Roberta Maciel Pletz, Cristiane Thiesen Rigon and Juliana Winter for their involvement with data collection in this study. We also thank to the HCPA's ICC staff, as well as Vânia Naomi Hirakata for the statistical support, Dr. Rodrigo Pires dos Santos, Professor Jair Ferreira, Professor Mário Bernardes Wagner and Dr. Helena Barreto dos Santos for their thoughtful suggestions.

## References

- (1) Lim SM, Webb SA. Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance. *Anaesthesia* 2005 Sep;60(9):887-902.
- (2) Wu CJ, Lee HC, Lee NY, Shih HI, Ko NY, Wang LR, et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. *J Microbiol Immunol Infect* 2006 Apr;39(2):135-43.
- (3) Ruttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2004 Feb 1;38(3):348-56.
- (4) 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.
- (5) Rogues AM, Placet-Thomazeau B, Parneix P, Vincent I, Ploy MC, Marty N, et al. Use of antibiotics in hospitals in south-western France. *J Hosp Infect* 2004 Nov;58(3):187-92.
- (6) Bremon AR, Ruiz-Tovar M, Gorricho BP, de Torres PD, Rodriguez RL. Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997. *J Antimicrob Chemother* 2000 Mar;45(3):395-400.
- (7) Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007 Mar 1;44(5):664-70.
- (8) Ronning M, Blix HS, Harbo BT, Strom H. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose--are drug utilisation data comparable? *Eur J Clin Pharmacol* 2000 Dec;56(9-10):723-7.
- (9) Resi D, Castelvetti C, Vaccheri A, Montanaro N. The therapeutic course as a measure complementary to defined daily doses when studying exposure to antibacterial agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 May;57(2):177-80.
- (10) Muller A, Monnet DL, Talon D, Henon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006 May;61(5):585-91.
- (11) Monnet DL, Molstad S, Cars O. Defined daily doses of antimicrobials reflect antimicrobial prescriptions in ambulatory care. *J Antimicrob Chemother* 2004 Jun;53(6):1109-11.
- (12) Natsch S, Hekster YA, de JR, Heerdink ER, Herings RM, van der Meer JW. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 Jan;17(1):20-4.
- (13) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988 Jun;16(3):128-40.

- (14) 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 Mar 15;44(6):867-73.
- (15) WHO. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. WHO 2005 [cited 2007 Sep 27]; Available from: URL: <http://www.whocc.no/atcddd/atcssystem.htm>
- (16) Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001 Nov 1;33(9):1462-8.
- (17) Janknegt R, Oude LA, Gould IM, van der Meer JW. Antibiotic use in Dutch hospitals 1991-1996. *J Antimicrob Chemother* 2000 Feb;45(2):251-6.
- (18) Wattal C, Joshi S, Sharma A, Oberoi JK, Prasad KJ. Prescription auditing and antimicrobial resistance at a tertiary care hospital in New Delhi, India. *J Hosp Infect* 2005 Feb;59(2):156-8.
- (19) Craig WA. Antibacterial Therapy. In: Goldman & Ausiell, editor. *Cecil Textbook of Medicine*. 22 ed. Saunders: Copyright; 2004. p. 1853-926.
- (20) Nseir S, Di PC, Soubrier S, Delour P, Lenci H, Roussel-Delvallez M, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005 Feb;33(2):283-9.
- (21) Tacconelli E, De AG, 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 Jan;61(1):26-38.
- (22) Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayeski M, Gomez H, et al. Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Feb;48(2):392-5.
- (23) Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002 Aug;8(8):827-32.
- (24) Van EJ. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003 Feb;51(2):347-52.
- (25) Lucet JC, Chevret S, Decre D, Vanjak D, Macrez A, Bedos JP, et al. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 1996 Mar;22(3):430-6.
- (26) Olofsson SK, Cars O. Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2007 Sep 1;45 Suppl 2:S129-S136.
- (27) Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit--a European and North American Surveillance study (2000-2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004 Jul 29;3:14.

- (28) Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MB. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis* 2004 Aug 15;39(4):497-503.
- (29) Conly J. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002 Oct 15;167(8):885-91.
- (30) Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report, data summary from January 1996 through December 1997: A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1999 Jun;27(3):279-84.
- (31) White RL, Friedrich LV, Mihm LB, Bosso JA. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: differences between the hospital and specific patient-care areas. *Clin Infect Dis* 2000 Jul;31(1):16-23.
- (32) Ray GT, Baxter R, DeLorenze GN. Hospital-level rates of fluoroquinolone use and the risk of hospital-acquired infection with ciprofloxacin-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 15;41(4):441-9.
- (33) Herwaldt LA, Smith SD, Carter CD. Infection control in the outpatient setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 Jan;19(1):41-74.
- (34) Mandy B, Koutny E, Cornette C, Woronoff-Lemsi MC, Talon D. Methodological validation of monitoring indicators of antibiotics use in hospitals. *Pharm World Sci* 2004 Apr;26(2):90-5.
- (35) Grundmann H, Hellriegel B. Mathematical modelling: a tool for hospital infection control. *Lancet Infect Dis* 2006 Jan;6(1):39-45.
- (36) Hartley DM, Furuno JP, Wright MO, Smith DL, Perencevich EN. The role of institutional epidemiologic weight in guiding infection surveillance and control in community and hospital populations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Feb;27(2):170-4.

Table 1. Characteristics of the intensive care unit (mean  $\pm$  SD)

N° of ICU beds	34
N° of admissions (by month)	22.6 $\pm$ 11.8
ICU length of stay (days)	5.6 $\pm$ 0.7
Hospital beds usage rate (%)	85.5 $\pm$ 4.7
N° of monthly patient-days	887 $\pm$ 58.9
In hospital mortality (%)	21.6 $\pm$ 3.4
Age in years	58.7 $\pm$ 17.3
APACHE II score	23.9 $\pm$ 9.0
Hospital-acquired infection	33.3 $\pm$ 6.5*
Ventilation-associated pneumonia	19.4 $\pm$ 5.0*
Urinary tract infection in patients with indwelling bladder catheter	11.1 $\pm$ 3.7*
Catheter related bloodstream infection	5.3 $\pm$ 2.4*
Hospital-acquired infection HCPA	9.5 $\pm$ 1.0*

\*for 1000 patient-days

Table 2. Trends of resistance among multiresistant microorganisms causing acquired-hospital infections in critically ill patients, from July 2004 to December 2006

	Quarterly bacterial resistance (%)										Correlation*	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<i>r</i>	<i>P</i>
<b><i>Acinetobacter</i> spp</b>	9.1	50	50	36.4	22.2	22.2	100	68.8	76.9	45.5	0.48	0.16
<b>Multiresistance</b>	(n=1)	(n=3)	(n=5)	(n=4)	(n=2)	(n=4)	(n=12)	(n=11)	(n=10)	(n=5)		
Meropenem	0	16.7	0	0	0	16.6	10	43.8	23.1	18.2	0.70	0.02
Ampicillin sulbactam	9.1	50	50	36.4	25	23.5	100	60	69.2	36.4	0.44	0.20
<b><i>Escherichia coli</i></b>	11.1	6.7	11.1	7.7	5.9	30.8	28.6	0	0	12.5	-0.05	0.89
<b>Multiresistance</b>	(n=2)	(n=1)	(n=2)	(n=1)	(n=1)	(n=4)	(n=2)	(n=0)	(n=0)	(n=1)		
Meropenem	5.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-0.52	0.12
Ciprofloxacin	37.5	16.7	11.1	40	27.3	57.1	33.3	20	50	33.3	0.27	0.45
Ceftazidime	17.6	7.1	11.1	8.3	6.3	38.5	28.6	0	0	25	-0.07	0.84
<b><i>Klebsiella</i> spp</b>	44.4	13.3	36.8	64.7	87.5	76.5	50	58.8	52.6	57.9	0.41	0.24
<b>Multiresistance</b>	(n=8)	(n=2)	(n=7)	(n=11)	(n=14)	(n=13)	(n=11)	(n=10)	(n=10)	(n=11)		
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	6.3	5.3	5.3	0.76	0.01
Ciprofloxacin	68.8	33.3	20.0	45.5	81.8	88.9	66.7	60	66.7	75	0.35	0.33
Ceftazidime	61.1	46.7	47.4	70.6	81.3	81.3	68.2	75.0	63.2	78.9	0.53	0.11
<b><i>Pseudomonas</i> spp</b>	35	35.7	59.1	50	73.3	61.1	41.2	59.1	12.5	31.6	-0.21	0.57
<b>Multiresistance</b>	(n=7)	(n=5)	(n=13)	(n=11)	(n=11)	(n=11)	(n=7)	(n=13)	(n=1)	(n=6)		
Meropenem	10	35.7	54.5	52.4	73.3	55.6	41.2	50	25	29.4	-0.08	0.83
Ciprofloxacin	72.2	46.2	57.9	64.7	84.6	81.3	46.7	41.2	28.6	42.9	-0.56	0.09
Ceftazidime	25	7.1	27.3	28.6	53.3	55.6	25	45.5	12.5	35.3	-0.29	0.42
<b>MRSA</b>	60	71.4	63.2	80	84.8	81.1	76	62.5	73.3	85.2	0.48	0.16
	(n=15)	(n=15)	(n=12)	(n=16)	(n=28)	(n=30)	(n=19)	(n=20)	(n=11)	(n=23)		

\*Spearman's coefficient ; ESBL = extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Relationship between antimicrobial consumption and rates of antimicrobial resistance

	DDD carbapenems		DDD fluoroquinolones		DDD cephalosporines	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
<b><i>Pseudomonas</i> spp</b>	-0.14	0.70	0.30	0.39	0.41	0.23
Meropenem-resistance <i>Pseudomonas</i> spp	-0.14	0.70	0.53	0.12	0.49	0,15
Ceftazidime-resistance <i>Pseudomonas</i> spp	-0.19	0.59	0.55	0.10	0.65	0.04
Ciprofloxacin-resistance <i>Pseudomonas</i> spp	-0.33	0.35	0.31	0.38	0,04	0.91
<b><i>Acinetobacter</i> spp</b>	0.55	0.10	-0.16	0.65	0.60	0.87
Meropenem-resistance <i>Acinetobacter</i> spp	0.06	0.86	-0.22	0.54	0.36	0.30
Ampicillim sulbactam- resistance <i>Acinetobacter</i> spp	0.57	0.09	0.14	0.70	0.04	0.92
<b><i>Escherichia coli</i></b>	-0,02	0.95	0.20	0.58	-0.04	0.92
Meropenem-resistance <i>Escherichia coli</i>	-0,06	0.87	-0.52	0.12	-0.52	0.12
Ciprofloxacin-resistance <i>Escherichia coli</i>	0.21	0.57	0.36	0.31	0.32	0.37
Ceftazidime-resistance <i>Escherichia coli</i>	0.01	0.97	0.16	0.65	-0.07	0.84
<b><i>Klebsiella</i> spp</b>	-0,08	0.83	0.74	0.01	0.72	0.02
Meropenem-resistance <i>Klebsiella</i> spp	0.16	0.66	-0.09	0.80	0.34	0.34
Ciprofloxacin-resistance <i>Klebsiella</i> spp	-0.39	0.27	0.36	0.30	0.61	0.06
Ceftazidime-resistance <i>klebsiella</i> spp	-0.17	0.64	0.70	0.02	0.77	0.01
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	-0.32	0.36	0.88	<0.01	0.54	0.11
Oxacillin-resistance						
<b>Bacterial multiresistance rate</b>	-0.02	0.96	0.68	0.03	0.79	<0.01

\*Spearman's coefficient

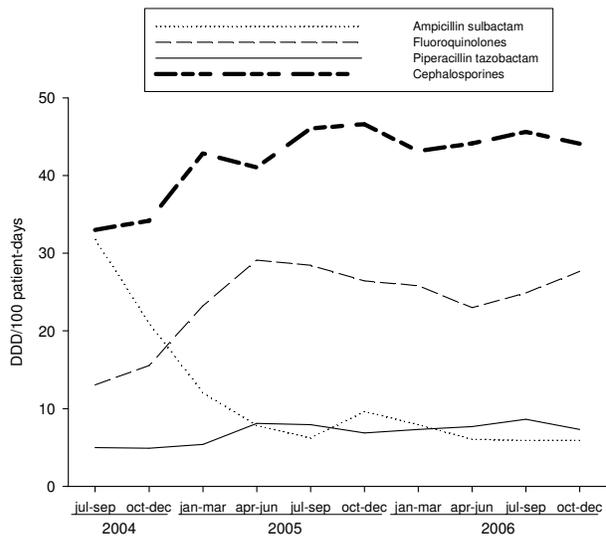


Fig. 1. Antimicrobials Consumption in Hospital de Clínicas de Porto Alegre from July-2004 to December-2006 (Pearson's coefficient)

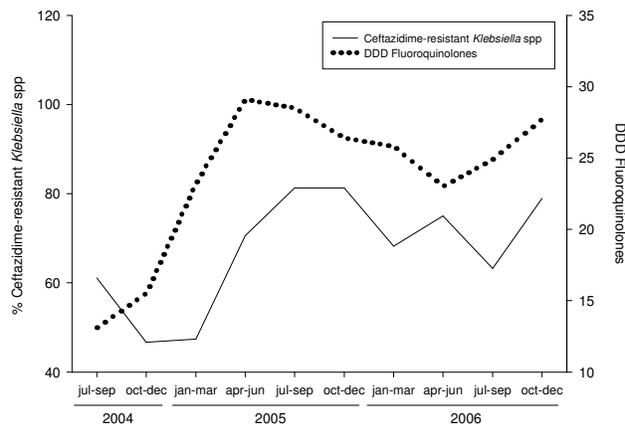


Fig.2 Relationship between ceftazidime-resistant *Klebsiella* spp and DDD/100 patient-days Fluoroquinolones (Spearman's coefficient =0.70,  $P=0.02$ )

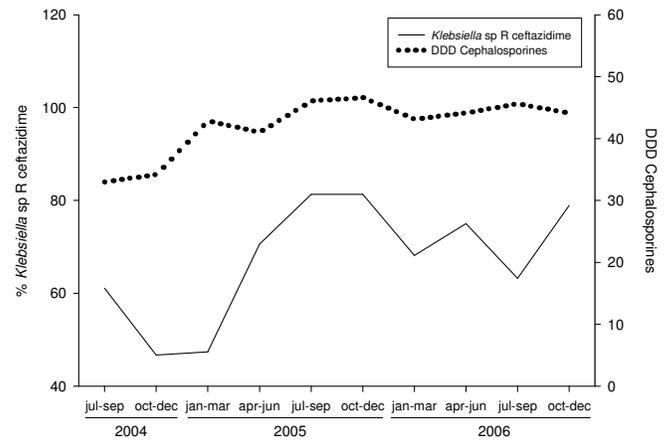


Fig.3 Relationship between ceftazidime-resistant *Klebsiella* spp and DDD/100 patient-days Cephalosporines (Spearman's coefficient =0.77,  $P=0.01$ )

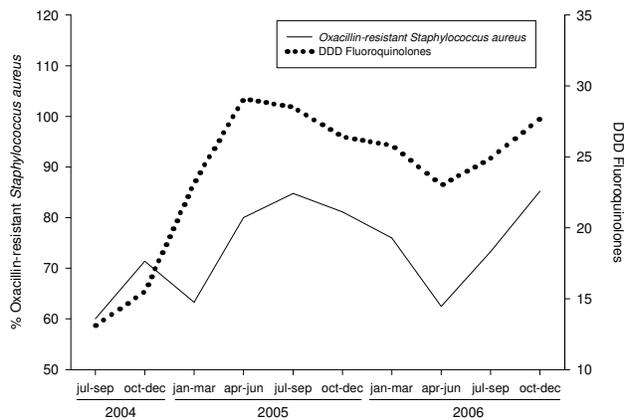


Fig.4 Relationship between Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* and DDD/100 patient-days Fluoroquinolones (Spearman's coefficient =0.88,  $P<0.01$ )

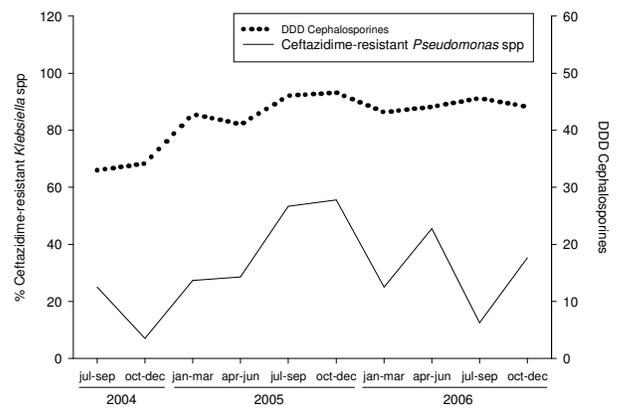


Fig.5 Relationship between ceftazidime-resistant *Pseudomonas* spp and DDD/100 patient-days Cephalosporines (Spearman's coefficient =0.65,  $P=0.04$ )

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Através desse estudo ecológico, foi possível conhecer as tendências de consumo dos antimicrobianos e níveis endêmicos de multirresistência no Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que é condição necessária para se ter indicadores e detectar a transição de níveis endêmicos de resistência bacteriana para níveis de surto.

Observou-se aumento no consumo de cefalosporinas e fluoroquinolonas no hospital como um todo, que pode ser correlacionado com crescimento na taxa de multirresistência no Centro de Tratamento Intensivo. A metodologia Dose Diária Definida, apesar de suas limitações, mostrou aplicabilidade no contexto da multirresistência e foi capaz de mensurar a pressão antimicrobiana, que é um conceito abstrato e complexo. Através deste estudo, também foi avaliada a política de antimicrobianos da instituição, que resultou na queda acentuada de consumo de ampicilina-sulbactam e melhora do perfil de sensibilidade de *Escherichia coli* ao meropenem, e, provavelmente, no controle de emergência de VRE.

No Brasil, até o momento existem poucos estudos documentando a multirresistência. Além disso, a rede brasileira de multirresistência foi criada somente há dois anos e apenas recentemente passou a fornecer relatórios contendo as taxas por hospitais. A maioria dos hospitais brasileiros não possui política de controle de infecção e os que possuem apresentam dificuldade para definir indicadores objetivos que monitorem essa política, traduzindo a escassez de estudos publicados. Apesar de que cada instituição deve estabelecer critérios próprios de multirresistência e política de antimicrobianos

de acordo com sua realidade, experiências como a aqui documentada podem auxiliar nesta definição e fornecer dados para políticas de uso de medicamentos nos hospitais.

Como perspectivas futuras, nota-se a necessidade de criar indicadores com taxas de infecções causadas por GMR, como bacteremias por MRSA. Outro ponto importante é continuar explorando a pressão antimicrobiana em outras áreas do hospital. Os achados deste estudo enfatizam a relevância de implementar ampla política de vigilância sobre infecções hospitalares, monitorização de multirresistência bacteriana e políticas institucionais para anitbióticos.

## **ANEXOS**

# ANEXO 1

Caso nº \_\_\_\_\_

## FICHA DE COLETA – PROJETO 05059

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data do exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Sexo:  1 = Masculino    2 = Feminino

Infecção   
1= Hospitalar  
2= CTI

### 1. MATERIAL (MAT):

- 1. Abscesso Abdominal – AB
- 2. Aspirado Traqueal – AT
- 3. Cateter – CA
- 4. Escarro – ES
- 5. Lavado Broncoalveolar – LB
- 6. Líquido de Ascite – LA
- 7. Líquido de Derrame Pleural – DP
- 8. Líquor – LQ
- 9. Sangue – SG
- 10. Secreção de Abdômem – SA
- 11. Secreção de Ferida Operatória – FO
- 12. Urina – UR
- 13. Outro – OU \_\_\_\_\_

MAT

### 2. MICRORGANISMO IDENTIFICADO:

- Germe 1 (G1):   \_\_\_\_\_
- Germe 2 (G2):   \_\_\_\_\_
- Germe 3 (G3):   \_\_\_\_\_
- Germe 4 (G4):   \_\_\_\_\_

- 01. *Acinetobacter baumannii*
- 02. *Acinetobacter junii*
- 03. *Acinetobacter lwoffii*
- 04. *Acinetobacter* spp
- 05. *Alcaligenes xylosoxidans*
- 06. *Aspergillus fumigatus*
- 07. *Aspergillus* spp
- 08. *Bacillus* spp
- 09. Bacilo Gram negativo não fermentador
- 10. Bacilo Gram positivo corineforme
- 11. Bacilo Gram positivo não corineforme
- 12. *Burkholderia cepacia*
- 13. *Candida albicans*
- 14. *Candida glabrata*
- 15. *Candida krusei*
- 16. *Candida parapsilosis*
- 17. *Candida* spp
- 18. *Citrobacter freundii*
- 19. *Citrobacter koseri*
- 20. *Citrobacter* spp
- 21. *Cryptococcus neoformans*
- 22. *Enterobacter* spp
- 23. *Enterococcus* spp
- 24. *Escherichia coli*
- 25. *Flavobacterium indologenes*
- 26. *Haemophilus* spp
- 27. *Klebsiella oxytoca*
- 28. *Klebsiella pneumoniae*
- 29. *Klebsiella* spp
- 30. *Micobacterium* do grupo MOTT.
- 31. *Micobacterium tuberculosis*
- 32. *Moraxella* spp
- 33. *Mycobacterium* spp
- 34. *Neisseria* spp
- 35. *Proteus mirabilis*
- 36. *Proteus* spp
- 37. *Proteus vulgaris*
- 38. *Pseudomonas aeruginosa*
- 39. *Pseudomonas fluorescens*
- 40. *Pseudomonas* spp
- 41. *Salmonella* spp
- 42. *Serratia* spp
- 43. *Staphylococcus aureus*
- 44. *Staphylococcus* coagulase negativo
- 45. *Stenotrophomonas maltophilia*
- 46. *Stenotrophomonas* spp
- 47. *Streptococcus agalactiae*
- 48. *Streptococcus beta hemolitico grupo A*
- 49. *Streptococcus beta hemolitico grupo B*
- 50. *Streptococcus beta hemolitico grupo C*
- 51. *Streptococcus beta hemolitico grupo D*
- 52. *Streptococcus beta hemolitico grupo F*
- 53. *Streptococcus beta hemolitico grupo G*
- 54. *Strept. beta hemolitico (outro grupo)*
- 55. *Streptococcus oralis*
- 56. *Streptococcus pneumoniae*
- 57. *Streptococcus sp. Anemolitico*
- 58. *Streptococcus viridans*
- 59. *Streptococcus grupo D*
- 60. *Streptococcus* spp
- 61. *Morganella morganii*
- 62. Outro microrganismo

G1

G2

G3

G4

Caso nº \_\_\_\_\_

**3. PERFIL DE SENSIBILIDADE:** 1 = Sensível 2 = Intermediário 3 = Resistente 4 = Não Testado

	G1	G2	G3	G4
1. Ácido Nalidíxico (NA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Amicacina (AM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Amoxicilina + clavulanato (AC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ampicilina+ sulbactam (AS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ampicilina (AP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Anfotericina B (NA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Aztreonam (AZ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Carbenicilina (CA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Cefalotina (CL)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Cefazolina (CZ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Cefepime (CF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Cefotaxima (CT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Cefoxitina (CX)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Cefpiroma (CP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ceftazidima (CD)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ceftriaxona (CE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Cefuroxima/Na (CN)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ciprofloxacina (CI)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Claritromicina (CR)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Clindamicina (CM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Cloranfenicol (CO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Doxaciclina (DO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Eritromicina (ER)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Estreptomicina (ES)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Gentamicina (GE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Imipenem (IM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Levofloxacina (LE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Meropenem (ME)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Nitrofurantoína (NI)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Norfloxacina (NO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Oxacilina (OX)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Penicilina (PE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Piperacilina + tazobactam (PT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Rifampicina (RI)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. SMT + TMP (ST)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Teicoplanina (TE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Ticarcilina + clavulanato (TC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Tobramicina (TB)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Vancomicina (VA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Tetraciclina (TR)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Outro: _____ ( )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Outro: _____ ( )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## **ANEXO 2**

### **APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HCPA**

### ANEXO 3

#### CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS HOSPITALARES

Garner *et al.* CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control, 16: 128-140, 1988.

<b>PNEUMONIA</b>	<b>CRITÉRIO 1 :</b> percussão com macicez ausculta com estertores crepitantes	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - escarro purulento, mudança característica do escarro - aumento da secreção respiratória - hemocultura positiva - cultura + asp traqueal, escovado brônq, biópsia pulm
	<b>CRITÉRIO 2 :</b> RX tórax c/ novo ou progressivo infiltrado, consolidação, cavitação ou derrame pleural	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - escarro purulento, mudança característica escarro - aumento da secreção respiratória - hemocultura positiva - cultura + asp traq, escovado brônq, biópsia pulm - vírus ou antígeno em secreção respiratória - sorologia positiva - evidência histopatológica de BCP
	<b>CRITÉRIO 3 :</b> pac c/ idade $\leq 1$ ano, c/ <b>2 dos seguintes:</b> - apnéia, taquipnéia, bradicardia, sibilos, roncocal ou tosse	<b>mais 1 dos seguintes:</b> idem critério 2
	<b>CRITÉRIO 4 :</b> pac c/ idade $\leq 1$ ano, c/ RX tórax c/ novo prog infiltr, cavit, consolid, derrame pleur	<b>mais 1 dos seguintes:</b> idem critério 2
<b>Infecção Respiratória SUPERIOR</b>  (faringite, laringite, amigdalite, epiglote)	<b>CRITÉRIO 1 :</b> <b>2 dos seguintes:</b> febre, eritema de faringe, dor de garganta, tosse, rouquidão, exsudato purulento da garganta	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - cultura positiva do sítio específico - hemocultura positiva - antígeno positivo no sangue ou secreções respirat - sorologia positiva - diagnóstico médico
	<b>CRITÉRIO 2 :</b> visualização de abscesso	durante cirurgia ou exame histopatológico
	<b>CRITÉRIO 3 :</b> pac c/ idade $\leq 1$ ano, c/ <b>2 dos seguintes:</b> - febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, coriza, exsudato purulento da garganta	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - cultura positiva do sítio específico - hemocultura positiva - antígeno positivo no sangue ou secreções respirat - sorologia positiva - diagnóstico médico
<b>Sinusite</b>	<b>CRITÉRIO 1 :</b> cultura positiva de	material purulento da cavidade sinusal
	<b>CRITÉRIO 2 : 1 dos seguintes:</b> febre, dor ou sensibilidade sinusal, cefaléia, exsudato purulento, obstrução nasal	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - transluminação positiva - evidência radiológica de infecção
<b>Infecção Respiratória INFERIOR Não Pulmonar</b> (traqueíte, bronquite, bronquiolite)	<b>CRITÉRIO 1 :</b> pac <b>sem</b> evidência clínica e radiológica de BCP c/ <b>2 dos seguintes:</b> febre, tosse, escarro purulento, roncocal, sibilos	<b>mais 1 dos seguintes :</b> - cultura positiva de aspirado brônquico ou traqueal - antígeno positivo em secreção respiratória
	<b>CRITÉRIO 2 :</b> pac <b>sem</b> BCP, c/ idade $\leq 1$ ano, c/ <b>2 dos seguintes:</b> - febre, tosse, escarro purulento, roncocal, sibilos, angústia resp, apnéia, bradicardia	<b>mais 1 dos seguintes :</b> - cultura positiva de aspirado brônquico ou traqueal - antígeno positivo em secreção respiratória - sorologia positiva
<b>Outras Infecções Respiratórias INFERIORES PULMONAR (Não BCP)</b>	<b>CRITÉRIO 1 :</b> cultura positiva ou Gram de tecido ou	fluido pulmonar (incluindo líquido pleural)
	<b>CRITÉRIO 2 :</b> abscesso pulmonar ou empiema	visualizado durante cirurgia ou exame histopatológico
	<b>CRITÉRIO 3 :</b> visualização de abscesso cavitário	ao exame radiológico do pulmão

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES

<b>Infecções CARDIO- VASCULARES</b> (venosas ou arteriais)	<b>CRITÉRIO 1 :</b> - microrganismo isolado de cultura de veias ou artérias removidas durante cirurgia	<b>mais o seguinte:</b> - hemocultura não realizada ou nenhum microrganismo isolado em hemocultura
	<b>CRITÉRIO 2 :</b> - evidência de infecção no sítio vascular, vista durante cirurgia ou exame histopatológico	
	<b>CRITÉRIO 3 :</b> <b>1 dos seguintes:</b> - febre (>38°C) - dor, eritema ou calor no sítio vascular envolvido	<b>mais ambos os seguintes :</b> - cultura (método semiquantitativo) c/mais de 15 colônias do cateter/cânula intravascular - hemocultura não realizada ou nenhum microrganismo isolado em hemocultura
	<b>CRITÉRIO 4 :</b> - drenagem purulenta no sítio vascular envolvido	<b>e o seguinte:</b> - hemocultura não realizada ou nenhum microrganismo isolado em hemocultura
	<b>CRITÉRIO 5 :</b> - paciente c/ idade ≤1 ano c/ <b>1 dos seguintes:</b> febre (>38°C), hipotermia (<37°C), apnéia, bradicardia, letargia, dor, eritema ou calor no sítio vascular envolvido	<b>mais ambos os seguintes :</b> - cultura (método semiquantitativo) com mais de 15 colônias, cultivada do cateter ou cânula intravascular - hemocultura não realizada ou nenhum microrganismo isolado em hemocultura
<b>SEPSES</b>  <b>Laboratorial-mente comprovadas</b>	<b>CRITÉRIO 1 :</b> - microrganismo (reconhecido como não contaminante) isolado em hemocultura e não relacionado com infecção em outro sítio	
	<b>CRITÉRIO 2 :</b> <b>1 dos seguintes (sem outra causa reconhecida):</b> - febre (>38°C) - calafrios - hipotensão	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - duas hemoculturas positivas, colhidas em momentos diferentes, não relacionadas com outra infecção; microrganismo pode ser colonizante de pele - hemocultura positiva p/ microrganismo colonizante de pele em paciente c/ acesso intravascular e início de Atb - teste de antígeno positivo para microrganismo não relacionado a infecção em outro sítio
	<b>CRITÉRIO 3 :</b> - paciente com idade ≤1 ano, apresentando <b>1 dos seguintes (sem outra causa reconhecida):</b> - febre (>38°C) - hipotermia (<37°C) - apnéia - bradicardia	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - duas hemoculturas positivas, colhidas em momentos diferentes, não relacionadas com outra infecção; microrganismo pode ser colonizante de pele - hemocultura positiva p/ microrganismo colonizante de pele em paciente c/ acesso intravascular e início de Atb - teste de antígeno positivo para microrganismo não relacionado a infecção em outro sítio
<b>SEPSES clínicas</b>	<b>CRITÉRIO 1 :</b> <b>1 dos seguintes (sem outra causa reconhecida):</b> - febre (>38°C), hipotensão (PA sistólica ≤90mmHg) ou oligúria	<b>mais todos os seguintes:</b> - hemocultura não realizada ou negativa para microrganismos ou antígenos - nenhuma infecção aparente em outro sítio - médico institui adequada atb p/ sepse
	<b>CRITÉRIO 2 :</b> - paciente ≤1 ano, c/ <b>1 dos seguintes (sem fonte aparente):</b> - febre (>38°C), hipotermia (<37°C), apnéia ou bradicardia	<b>mais todos os seguintes:</b> - hemocultura não realizada ou negativa para microrganismos ou antígenos - nenhuma infecção aparente em outro sítio - médico institui adequada atb p/ sepse

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES CIRÚRGICAS HOSPITALARES

<b>INFECÇÃO CIRÚRGICA SUPERFICIAL</b>	ocorre nos primeiros 30 dias pós-operatórios, envolve pele e tecidos subcutâneos da incisão	<p><b>mais 1 dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- drenagem purulenta da incisão superficial</li> <li>- cultura positiva de fluidos ou tecidos da incisão superficial, obtida com técnica asséptica</li> <li>- no mínimo um dos seguintes: dor ou sensibilidade, inflamação local, vermelhidão ou calor e a incisão superficial é deliberadamente aberta pelo cirurgião, a menos que a cultura seja negativa</li> <li>- diagnóstico médico de infecção cirúrgica superficial</li> </ul>
<b>INFECÇÃO CIRÚRGICA PROFUNDA</b>	ocorre nos primeiros 30 dias pós-operatórios. Se houver implante ou prótese pode ocorrer no primeiro ano. Envolve tecidos moles e profundos (fáscia e músculos).	<p><b>mais 1 dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- drenagem purulenta da incisão profunda</li> <li>- deiscência espontânea da incisão profunda ou abertura pelo cirurgião, se o paciente apresenta no mínimo um dos seguintes: febre (&gt;38°C), dor ou sensibilidade localizada, a menos que cultura negativa</li> <li>- abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo a incisão profunda é visualizado em exame direto, histológico, radiológico ou reoperação</li> <li>- diagnóstico médico de infecção cirúrgica profunda</li> </ul>
<b>INFECÇÃO CIRÚRGICA ÓRGÃO-ESPAÇO</b>	ocorre nos primeiros 30 dias pós-operatórios. Se houver implante ou prótese pode ocorrer no primeiro ano. Envolve órgãos, espaços ou cavidades manipuladas durante a cirurgia	<p><b>mais 1 dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- drenagem purulenta através de drenos colocados dentro do órgão/cavidade</li> <li>- cultura positiva de fluidos ou tecidos de órgão/cavidade, obtida com técnica asséptica</li> <li>- abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo o órgão/cavidade é visualizado em exame direto, histológico, radiológico ou reoperação</li> <li>- diagnóstico médico de infecção cirúrgica de órgão/cavidade</li> </ul>

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES PUERPERAIS

<b>INFECÇÃO da Ferida Operatória da CESAREANA</b>	ocorre nos primeiros 30 dias pós-parto	<p><b>mais 1 dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- drenagem purulenta da incisão</li> <li>- cultura positiva de fluidos ou tecidos envolvidos, obtida com técnica asséptica</li> <li>- no mínimo um dos seguintes: dor ou sensibilidade, inflamação local, vermelhidão ou calor, deiscência espontânea da incisão ou a incisão é deliberadamente aberta pelo cirurgião, a menos que a cultura seja negativa</li> <li>- abscesso ou outra evidência de infecção é visualizado em exame direto, histológico, radiológico ou reoperação</li> <li>- diagnóstico médico de infecção cirúrgica</li> </ul>
<b>INFECÇÃO da EPISIOTOMIA</b>	<b>Critério 1.</b>	- Drenagem purulenta da episiotomia
	<b>Critério 2.</b>	- abscesso na episiotomia
<b>ENDOMETRITE</b>	<b>Critério 1.</b>	- microrganismo isolado de cultura de fluido ou tecido do endométrio, obtido durante cirurgia, aspiração por agulha ou biópsia.
	<b>Critério 2.</b> Drenagem purulenta do útero	<p><b>mais 2 dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- febre (&gt;38°C)</li> <li>- dor abdominal</li> <li>- sensibilidade uterina</li> </ul>

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES URINÁRIAS HOSPITALARES

<b>INFECÇÃO URINÁRIA sintomática</b>	<u>um dos sintomas abaixo:</u> a) febre b) urgência c) polaciúria (frequência) d) disúria e) dor supra púbica	<i>E</i> - urocultura c/ 100.000 bactérias/ml com no máximo 2 microorganismos
	<u>dois dos sintomas abaixo:</u> a) febre b) urgência c) polaciúria (frequência) d) disúria e) dor supra púbica	<i>E um dos seguintes sinais/achados:</i> f) teste positivo para esterase leucocitária e/ou nitrito g) piúria ( $\geq 10$ leucócitos/campo) h) exame direto de urina positivo (Gram) i) 2 culturas de urina c/ o mesmo microorganismo $\geq 100$ bactérias/ml j) uma cultura com $\leq 100.000$ bactérias/ml de um microorganismo em paciente em antibioticoterapia k) diagnóstico médico l) médico prescreveu adequada antibioticoterapia
<b>INFECÇÃO URINÁRIA assintomática</b>	(SEM SINTOMAS)	<i>E um dos seguintes sinais/achados:</i> a) cateter urinário 7 dias antes de cultura positiva c/ 100.000 bactérias/ml, não mais que 2 microorganismos b) sem cateter por 7 dias antes da 1ª de duas culturas c/ 100.000 bactérias/ml do mesmo microorganismo.

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES DO SISTEMA GASTROINTESTINAL

<b>GASTRO-ENTERITE</b>	<b>Critério 1.</b>	- Início de diarreia aguda (fezes líquidas por mais de 12 horas) com ou sem vômitos ou febre e ausência de causas não-infecciosas (exemplo: teste diagnóstico, drogas, exarcebação aguda de doença crônica, stress psicológico)
	<b>Critério 2.</b> 2 dos seguintes sem outra causa conhecida: náusea, vômitos, dor abdominal ou cefaléia	- <b>mais 1 dos seguintes:</b> - Coprocultura ou cultura de swab retal positiva - Detecção de patógeno entérico por exame microscópico de rotina ou eletrônico - Detecção de patógeno entérico pela presença de antígeno ou anticorpo nas fezes ou sangue - Evidência de patógeno entérico detectado por alterações citopatológicas em cultura de tecido (amostra de toxina) - Sorologia positiva
<b>HEPATITE</b>	<b>Critério 1.</b> 2 dos seguintes sem outra causa conhecida: febre, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal, icterícia ou história de transfusão prévia nos 3 meses anteriores	- <b>mais 1 dos seguintes:</b> - Detecção de antígeno ou anticorpo positivo para vírus A, B, ou delta da hepatite - Função hepática alterada (transaminase, bilirrubina) - Detecção de citomegalovírus na urina ou secreções orofaríngeas
<b>ENTERO-COLITE NECROSANTE INFANTIL</b>	<b>Critério 1.</b> 2 dos seguintes sem outra causa conhecida: vômitos, distensão abdominal, resíduos pré-alimentares <u>E</u> sangue persistente (micro ou macroscópico) nas fezes	- <b>mais 1 das seguintes anormalidades radiográficas abdominais:</b> - pneumoperitônio - pneumatose intestinal - rigidez de alças do intestino delgado

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES HOSPITALARES

<b>ENDOCARDITE</b>  (em válvulas cardíacas naturais ou próteses)	<b>CRITÉRIO 1 :</b> - microrganismo isolado de cultura de válvula ou vegetação	
	<b>CRITÉRIO 2 :</b> - <b>2 dos seguintes (sem nenhuma outra causa reconhecida):</b> febre (>38 °C), início/mudança de murmúrio, fenômenos embólicos, manifestações de pele (petéquias, hemorragia subungueal, nódulos subcutâneos dolorosos), falência cardíaca congestiva, ou anormalidades cardíacas funcionais <b>e o seguinte:</b> - médico institue apropriada terapêutica antimicrobiana, se o diagnóstico é realizado pré-morte	<b>mais 1 dos seguintes :</b> - microrganismo isolado em duas hemoculturas - microrganismo visualizado no Gram de material de válvula, quando a cultura é negativa ou não foi realizada - vegetação valvular visualizada durante cirurgia ou necrópsia - teste de antígeno positivo em sangue ou urina - evidência de nova vegetação visualizada em ecocardiograma
	<b>CRITÉRIO 3 :</b> - paciente com menos de 12 meses de idade c/ <b>2 ou mais dos seguintes</b> (sem nenhuma outra causa reconhecida): febre (>38 °C), hipotermia (<37 °C), apnéia, bradicardia, início ou mudança de murmúrio, fenômenos embólicos, manifestações de pele (petéquias, hemorragia subungueal, nódulos subcutâneos dolorosos), falência cardíaca congestiva, ou anormalidades cardíacas funcionais <b>e o seguinte:</b> - médico institue apropriada terapêutica antimicrobiana, se o diagnóstico é realizado pré-morte	<b>mais 1 dos seguintes :</b> - microrganismo isolado em duas hemoculturas - microrganismo visualizado no Gram de material de válvula, quando a cultura é negativa ou não foi realizada - vegetação valvular visualizada durante cirurgia ou necrópsia - teste de antígeno positivo em sangue ou urina - evidência de nova vegetação visualizada em ecocardiograma
<b>MIOCARDITE</b> ou <b>PERICARDITE</b>	<b>CRITÉRIO 1 :</b> - microrganismo isolado de cultura de tecido ou fluido pericárdico obtido por aspiração com seringa ou durante cirurgia	
	<b>CRITÉRIO 2 :</b> - <b>2 dos seguintes (sem nenhuma outra causa reconhecida):</b> febre (>38 °C), dor torácica, pulso paradoxical, ou tamanho cardíaco aumentado	<b>e 1 dos seguintes:</b> - eletrocardiograma (ECG) anormal, consistente com miocardite ou pericardite - teste de antígeno positivo no sangue - evidência de miocardite ou pericardite em exame

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES OCULARES

<b>CONJUNTIVITES</b>	<b>Critério 1.</b>	- Cultura positiva de exsudato purulento obtido da conjuntiva ou tecidos contíguos, como pálpebras, córnea, glândula de Meibomius ou glândulas lacrimais
	<b>Critério 2.</b> Dor ou eritema na conjuntiva ou ao redor dos olhos.	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - Visualização de microrganismo no Gram - Exsudato purulento - Teste de antígeno positivo em exsudato ou raspado da conjuntiva - Visualização de células gigantes multinucleadas em microscopia do exsudato ou raspado conjuntival - Cultura positiva para vírus no exsudato conjuntival - Sorologia positiva
<b>Outras INFECÇÕES OCULARES</b>	<b>Critério 1.</b>	- Cultura positiva de líquido da câmara anterior ou posterior ou humor vítreo
	<b>Critério 2.</b> 2 dos seguintes, sem outra causa conhecida: dor ocular, distúrbio visual ou hipopion	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - Diagnóstico médico - Teste de antígeno positivo no sangue - Hemocultura positiva

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES AUDITIVAS

<b>OTITE EXTERNA</b>	<b>Critério 1.</b>	- cultura positiva de drenagem purulenta do canal auditivo
	<b>critério 2.</b>	<b>1 dos seguintes:</b> febre, dor, hiperemia, drenagem purulenta do canal auditivo <b>E</b> bacterioscopia positiva (Gram) de drenagem purulenta
<b>OTITE MÉDIA</b>	<b>Critério 1.</b>	- cultura positiva de fluido do ouvido médio obtido por timpanocentese ou cirurgia
	<b>Critério 2.</b>	- <b>2 dos seguintes:</b> febre, dor do tímpano, inflamação, retração ou diminuição da mobilidade do tímpano ou fluido atrás do tímpano
<b>OTITE INTERNA</b>	<b>Critério 1.</b>	- cultura positiva de fluido do ouvido interno obtido durante cirurgia
	<b>Critério 2.</b>	- diagnóstico médico
<b>MASTOIDITE</b>	<b>Critério 1.</b>	- cultura positiva de drenagem purulenta do mastóide
	<b>Critério 2.</b> 2 dos seguintes, sem outra causa conhecida: febre, dor, desconforto, hiperemia, cefaléia ou paralisia facial	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - bacterioscopia positiva (Gram) de material purulento do mastóide - teste de antígeno positivo no sangue

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE SINUSITES

<b>SINUSITE</b>	<b>CRITÉRIO 1:</b>	- cultura positiva de material purulento da cavidade sinusal
	<b>CRITÉRIO 2:</b> <b>1 dos seguintes:</b> febre, dor ou sensibilidade sinusal, cefaléia, exsudato purulento, obstrução nasal	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - transluminação positiva - evidência radiológica de infecção

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES DA CAVIDADE ORAL

<b>INFECÇÕES da CAVIDADE ORAL</b>  (boca, língua, gengiva)	<b>Critério 1.</b>	- cultura positiva de material purulento de tecidos ou cavidade oral
	<b>Critério 2.</b>	- abscesso ou evidência de infecção da cavidade oral visualizada ao exame direto, cirurgia ou exame histopatológico
	<b>Critério 3.</b> <b>1 dos seguintes:</b> abscesso, ulcerações ou placas esbranquiçadas elevadas em mucosa inflamada ou placas em mucosa oral	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - bacterioscopia positiva (Gram) - coloração positiva pelo KOH - visualização de células gigantes multinucleadas em microscopia do raspado de mucosa - teste de antígeno positivo em secreções orais - sorologia positiva - diagnóstico médico e terapia antifúngica tópica ou oral

## CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES OSTEOARTICULARES

<b>OSTEOMIELITE</b>	<b>Critério 1.</b> cultura positiva de material ósseo	
	<b>Critério 2.</b> evidência de infecção visualizada em cirurgia ou exame histopatológico	
	<b>Critério 3.</b> 2 dos seguintes, sem outra causa conhecida: febre, edema, calor, dor ou drenagem de secreção	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - hemocultura positiva - teste de antígeno positivo no sangue - evidência radiológica de infecção
<b>INFECÇÃO da BURSA e ARTICULAÇÃO</b>	<b>Critério 1.</b> cultura positiva de fluido articular ou de material de biópsia sinovial	
	<b>Critério 2.</b> evidência de infecção visualizada em cirurgia ou exame histopatológico	
	<b>Critério 3.</b> 2 dos seguintes achados clínicos, sem outra causa conhecida: dor articular, edema, calor, derrame articular ou limitação do movimento	<b>mais 1 dos seguintes:</b> - bacterioscopia positiva (Gram) - teste de antígeno positivo no sangue, urina ou líquido articular - perfil celular e químico do líquido articular compatível com infecção e não está relacionado com doença reumatológica - evidência radiológica de infecção
<b>INFECÇÃO no ESPAÇO INTER-VERTEBRAL</b>	<b>Critério 1.</b> cultura positiva do tecido envolvido, obtido por cirurgia ou punção	
	<b>Critério 2.</b> evidência de infecção visualizada em cirurgia ou exame histopatológico	
	<b>Critério 3.</b> febre sem outra causa conhecida ou dor no local envolvido	<u>E</u> evidência radiológica de infecção
	<b>Critério 4.</b> febre sem outra causa conhecida, dor no local	<u>E</u> teste de antígeno positivo no sangue ou urina

## ANEXO 4

### CLASSES DE ANTIMICROBIANOS E DOSE DIÁRIA DEFINIDA (DDD/ATC)

Antibiótico	Via de Administração	DDD/ATC(gramas)
<b>Penicilinas</b>		
Ampicillina Sulbactam	P	2
Piperacilina tazobactam	P	14
<b>Carbapenêmicos</b>		
Imipenem	P	2
Meropenem	P	2
Ertapenem	P	1
<b>Cefalosporinas</b>		
Cefalexina	O	2
Cefalotina	P	4
Cefazolina	P	3
Cefepime	P	2
Cefotaxima	P	4
Cefoxitina	P	6
Ceftazidima	P	4
Ceftriaxona	P	2
Cefuroxima	P	3
Cefuroxima	O	0,5
<b>Aminoglicosídeos</b>		
Amicacina	P	1
Gentamicina	P	0,24
Tobramicina	P	0,24
<b>Quinolonas</b>		
Ciprofloxacina	P	0,5
Ciprofloxacina	O	1
Levofloxacina	P	0,5
Levofloxacina	O	0,5
Norfloxacina	O	0,8
<b>Glicopeptídeos</b>		
Teicoplanina	P	0,4
Vancomicina	P	2

ATC/DDD INDEX 2006: <http://www.whocc.no/atcddd>

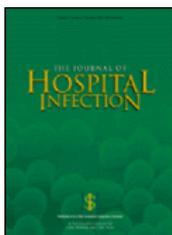
## ANEXO 5

### FREQÜÊNCIA DOS MICRORGANISMOS IDENTIFICADOS NO CENTRO DE TRATAMENTO INTENSIVO DO HCPA DURANTE O PERÍODO DE JULHO-2004 A DEZEMBRO-2006

MICRORGANISMO	FREQÜÊNCIA	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	254	17,0
<i>Candida</i> spp	184	12,3
<i>Klebsiella</i> spp	179	12,0
<i>Pseudomonas</i> spp	177	11,9
<i>Escherichia coli</i>	126	8,5
<i>Acinetobacter</i> spp	117	7,9
<i>Enterobacter</i> spp	96	6,4
<i>Enterococcus</i> spp	71	4,8
<i>Staphylococcus</i> spp coagulase negativo	56	3,8
<i>Haemophilus</i> spp	34	2,3
<i>Proteus</i> spp	29	1,9
<i>Stenotrophomonas</i> spp	28	1,9
Bacilo Gram negativo não fermentador	26	1,7
<i>Streptococcus</i> spp	24	1,6
<i>Serratia</i> spp	22	1,5
Outros microrganismos	16	1,1
<i>Citrobacter</i> spp	14	0,9
Bacilo Gram positivo corineforme	10	0,7
<i>Morganella morganii</i>	10	0,7
<i>Burkholderia cepacia</i>	5	0,3
Bacilo Gram positivo não corineforme	4	0,3
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	2	0,1
<i>Bacillus</i> spp	2	0,1
<i>Moraxella</i> spp	2	0,1
<i>Asppergillus</i> spp	1	0,1
<i>Neisseria</i> spp	1	0,1
<b>TOTAL</b>	<b>1490</b>	<b>100</b>

## ANEXO 6

### INSTRUÇÕES PARA SUBMISSÃO DO ARTIGO



## Journal of Hospital Infection

### Instructions for Authors

(Instructions for referees can be found [here](#))

Contributions should be submitted online at <http://jhi.edmgr.com>

Manuscripts must be accompanied by a letter signed by the corresponding authors indicating that all named authors have seen and agreed to the submitted version of the paper; that all who are included in the acknowledgements section, or as providers of personal communications, have agreed to those inclusions; and that the material is original, unpublished and has not been submitted elsewhere. Any previous or pending publication of the material in conference proceedings, letters to journals and brief communications etc. must be declared. All Authors must declare whether there are any potential conflicts of interest and any sources of funding.

A fax number and e-mail address must be provided to aid rapid processing of manuscripts.

Authors should retain a copy of all material as the editors cannot accept responsibility for loss.

The Journal will consider for publication Original Articles in English on all aspects of hospital infection as well as Leading Articles and longer Review Articles on subjects of current interest. The journal would not usually publish papers over 8 pages in the journal. This equates to approximately 4000 words in total, which includes summary, text, acknowledgements and references. Each figures and/or tables present will reduce the word count permitted by 200 words.

Suitable review articles will be required to provide a few questions and answers for Continuing Professional Development (CPD).

The correspondence section will include letters discussing topics raised by papers already published either in the Journal of Hospital Infection or elsewhere, or on other matters of interest. Brief accounts of new observations may also be presented as letters. The journal will endeavour to achieve rapid publication of correspondence if these contain new observations. Letters should contain up to 800 words, no more than one table or figure and up to 8 references.

Case reports are not normally published unless they illustrate some exceptional point in the field of infection control. When published, case reports usually appear as a letter to the Editor.

A list of language and copyediting services to authors who need assistance **before** they submit their article for peer review or **before** it is accepted for publication can be found at: <http://authors.elsevier.com/LanguageEditing.html>

## Arrangement and format of original articles

These would normally comprise the following sections in the order given:

*Title Page.* This should show the title, names of all authors (but not their degrees) and the name of the institution or department where the work was done, as well as the name and address of the author to whom the proofs and correspondence should be sent. A running title not exceeding 40 characters and spaces should be provided on the title page.

*Summary.* This should explain briefly what was done, what was observed and what was 'concluded'. Do not include subheadings within the summary. Summaries should not exceed 250 words.

*Introduction.* A brief statement outlining the purpose and context of the paper, but leaving discussion for the Discussion section.

*Methods.*

*Results.* A statement of results, without discussion of their significance or relationship to those of others. Information may be conveyed in text or in figures or tables but not in both.

*Discussion.*

*Acknowledgements.* Authors should acknowledge help received in carrying out the work reported, e.g. supply of bacterial strains, permission to study patients, phage or biotyping of strains, according to accepted custom. When the work included in a paper has been supported by a grant from any source this must be indicated.

*References.* References should comply with the 'Vancouver' style. For a full explanation of this see the *Br Med J* 1988; **286**: 401–405.

In the text, references must be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned, and must be **identified by superscript arabic numerals, after punctuation**, e.g. 'it has been reported<sup>3</sup> ...', or '... as noted by Smith.<sup>4</sup>'. The quoted references should be listed in numerical (not alphabetical) order at the end of the article. References cited in tables or in figure legends should be numbered sequentially according to the first mention in the text of the particular table or illustration.

Lists of authors should be given for up to six authors; list the first three for seven or more and add *et al.* Authors are responsible for the accuracy of references and for ensuring that references given in the text comply with those in the list of references. Journal book and chapter references should be set out as below:

### *Journals*

1. Fallon RJ. Nosocomial infections with *Legionella pneumophila*. *J Hosp Infect* 1980; **1**: 299–305.

### *Books and chapters*

1. Washington JA, Barry AL. Dilution test procedures. In: Lennette EH, Spaulding EH, Tenover JC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 2nd edn. Washington, DC: American Society for Microbiology 1979; 410–417.

Titles of journals should be abbreviated in accordance with *Index Medicus* (see list printed annually in the January issue of *Index Medicus*). Whenever possible, please include the digital object identifier (DOI), if noted, from the article's title page. Please note the following examples:

1. Russell AD, McDonnell G. Concentration: a major factor in studying biocidal action. *J Hosp Infect* 2000; **44**: 1–3. doi:10.1053/jhin.1999.0654.

- Jacobsson B-M, Hijelte L, Nystyröm B. Low level of bacterial contamination of mist tents used in home treatment of cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect* 2000. doi:10.1053/jhin.1999.0658.

**Papers that are submitted with references or other features that do not comply with these instructions will be returned to their authors and may not be considered for publication until they have been resubmitted.**

Method, results and discussion should be restricted to the section so named, except that preliminary results may be included in the Methods section if necessary.

Headings and subheadings may be used in the text. Footnotes should be avoided.

All pages of the manuscript should be numbered consecutively in the order: title page, text, references, tables, figures, legends.

**Keywords.** Authors should provide Keywords from their summary; listing them immediately after the summary.

**Tables.** Tables should be numbered in Roman numerals (e.g. Table III). Each table should be on a separate sheet and should include a title which makes the meaning clear without reference to the text. Use '-' for 'no observation', or 'not measured'.

**Figures.** Illustrations should be in finished form suitable for reproduction, as large or larger than the final size on the page. Photographs should have strong contrast and be trimmed to exclude unnecessary background. Figures should be planned to fit the proportions of the Journal pages, and details should be easily discriminated at the final size. Colour photographs will be considered only if essential.

All illustrations are to be numbered with arabic numerals as Figures 1, 2, 3 etc. without abbreviation, in the order of their first mention in the text.

A short explicit legend must be provided for each figure. All such legends should be listed together in the final section of the manuscript.

**Bacterial nomenclature.** Organisms should be referred to by their scientific names according to the binomial system. When first mentioned the name should be spelt in full and written in italics. Afterwards the genus should be abbreviated to its initial letter, e.g. '*S. aureus*' not '*Staph. aureus*'. If abbreviation is likely to cause confusion or render the intended meaning unclear the names of microbes should be spelt in full. Only those names which were included in the Approved List of Bacterial Names, *Int J Syst Bacteriol* 1980; **30**: 225–420 and those which have been validly published in the *Int J Syst Bacteriol* since 1 January 1980 have standing in nomenclature. If there is good reason to use a name that does not have standing in nomenclature, the names should be enclosed in quotation marks and an appropriate statement concerning the nomenclatural status of the name should be made in the text (for an example see *Int J Syst Bacteriol* 1980; **30**: 547–556). When the genus alone is used as a noun or adjective, use lower case roman not underlined, e.g. 'organisms were staphylococci' and 'acinetobacter infection'. If the genus is specifically referred to, use italics, e.g. 'organisms of the genus *Staphylococcus*'. For genus in plural, use lower case roman e.g. 'salmonellae'; plurals may be anglicized e.g. 'salmonellas'. For trivial names, use lower case roman e.g. 'meningococcus'.

**Numbers, measurements and statistics.** Numbers one to nine are written unless they are measurements (e.g. 5 mL). Numbers greater than nine are spelled out if they begin a sentence, or when clarity requires it. Numbers above and including 10 000 have a space, not a comma. A decimal point is preceded by a number or cypher, e.g. '0.5'. Decimal points in columns should be aligned vertically. Dates are usually provided in full: 14 April 1949. Measurements may be expressed in SI or non-metric units. Use 10 mL/h rather than -1 or per. When referring to microbial concentrations use expressions such as '10<sup>x</sup>', not 'x log<sub>10</sub>'. When referring to changes

in microbial concentration, use expressions such as 'reduced by a factor of  $10^x$ ', not 'reduced by  $x \log_{10}$ '; 'a  $\log_{10}$  reduction factor of  $x$ ' may also be used.

**Abbreviations.** Use capitals for: MIC, MBC, WBC, RBC, DNA, RNA, Group A, B etc. for antigenic or other groups, HPA, CDSC, CDC, WHO, CSF, MSU, EMU, CSU. Use cfu, pfu, mm, m, min, h, in, ft, g, kg, mL, L, im, iv, iu, *P* (probability). Use sp. and spp. (species, singular and plural). Use Gram's stain and Gram-negative bacillus.

**Date format.** Use European Date format.

**Spelling.** Use British spellings: *Haemophilus*, haematology, paediatrics, leucocyte, leukaemia, bacteraemia, sulphonamides, aetiology; but note neutropenia, fetal. Please note the journal uses UK 'z' spelling (e.g., colonizes).

**Drugs.** These should be referred to by their approved and not proprietary names; for guidance, see the British National Formulary

#### **Additional points to note**

- Use two carriage returns to end headings and paragraphs.
- Type text without end of line hyphenation, except for compound words.
- Do not use the lower case letter 'l' (el) for '1' (one) or 'O' for '0'. (They have different typesetting values.)
- Be consistent with punctuation and only insert a single space between words and after punctuation.
- Please include a list of any special characters you have had to use, e.g. Greek, maths.

The Editor retains the customary right to make changes in style and language without consultation.

#### **Copyright Information**

Authors submitting a manuscript do so on the understanding that, if it is accepted for publication, exclusive copyright of the paper shall be assigned to The Hospital Infection Society.

## ANEXO 7

### CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS NO HCPA

Consumo de Antimicrobianos no HCPA durante o período de Julho-2004 a Dezembro-2006

Antimicrobianos	Consumo de antimicrobianos (DDD/100 pacientes-dia) por trimestre										Correlação*	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<i>r</i>	<i>P</i>
Aminoglicosídeos	14.1	13.7	15.3	14.3	12.2	13.2	11.1	12.2	10.2	10.8	-0.86	<0.01
Carbapenêmicos	6.9	6.3	7.4	8.3	6	6.6	10	7.7	7.7	6.6	0.23	0.53
Cefalosporinas	33	34.2	42.8	41	46.1	46.6	43.1	44.1	45.6	44.1	0.74	0.01
Fluoroquinolonas	13.1	15.5	23.2	29.1	28.5	26.4	25.8	23.0	24.9	27.7	0.62	0.05
Glicopeptídeos	11.9	10.7	10.6	10.4	10.4	8.8	10.8	10.0	10.9	11.1	-0.19	0.59
Ampicilina sulbactam	31.8	21	12	7.8	6.2	9.6	7.9	6.1	5.9	5.9	-0.79	<0.01
Piperacilina tazobactam	5	4.9	5.4	8.1	7.9	6.9	7.3	7.7	8.6	7.3	0.75	0.01

DDD: Dose Diária Definida;

\*Coeficiente de Pearson's