



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA

GABRIEL PORTO DE SOUZA

**O IMPACTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS EM UMA UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA NO PERÍODO ENTRE 2013 E 2017**
O PERFIL E A TRANSFORMAÇÃO DE BACTÉRIAS GRAM POSITIVAS

PASSO FUNDO

2018

GABRIEL PORTO DE SOUZA

**O IMPACTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS EM UMA UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA NO PERÍODO ENTRE 2013 E 2017**

O PERFIL E A TRANSFORMAÇÃO DE BACTÉRIAS GRAM POSITIVAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Ma. Cristine Pilati Pileggi Castro

Coorientadora: Prof. Dra. Ivana Loraine Lindemann

PASSO FUNDO

2018

RESUMO

O desenvolvimento de resistência bacteriana tem se tornado um assunto de grande interesse médico nos últimos anos em âmbito mundial. No Brasil foram poucos os estudos já realizados na tentativa de identificar o desenvolvimento de patógenos não responsivos a tratamentos convencionais. O conhecimento da existência de cepas resistentes é fundamental para o manejo, tratamento e medidas de controle de infecções dentro de um hospital. Esse trabalho visa investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), correlacionando-os ao uso de antibióticos. Serão utilizadas informações da UTI do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unidade II, localizado na cidade de Passo Fundo, RS, referentes ao período de janeiro de 2013 a Dezembro de 2017. Os dados serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital, duplamente digitados em planilha eletrônica, para posterior análise estatística de distribuição absoluta e relativa de frequências, bem como para análise da correlação entre a demanda de antibióticos, o número de paciente-dia e a quantidade de agentes multirresistentes. Devido a natureza do estudo, muitos pacientes podem ter evoluído a óbito, durante o desenvolvimento do seu quadro, e não terão benefícios diretos. Nesse estudo a sociedade poderá ser beneficiada indiretamente na medida em que os resultados poderão ser utilizados para qualificar os serviços prestados pelo hospital, mais especificamente pela UTI. Aos pacientes que não evoluíram a óbito, terão um atendimento mais qualificado caso haja reinternação destes.

Palavras-chave: Infecções nosocomiais; infecções relacionadas à assistência à saúde; Resistência bacteriana em UTI; Farmacorresistência bacteriana; Dose Diária Definida.

ABSTRACT

The development of bacterial resistance has become a subject of great medical interest around the world over the last years. Here in Brazil, only a few studies were made in an attempt to identify the growth of non-responsive pathogens to the usual treatments. The knowledge about the existence of resistant strains is fundamental to the handling, treatment and measures of infection control inside a hospital. This study aims to identify the frequency, the development and the progression of bacterial resistance related to healthcare in an Intensive Care Unit (ICU), correlating them to the use of antibiotics. The information will be collected on the ICU from Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unity II, located in the city of Passo Fundo, RS, referring to the period from January of 2013 to December of 2017. The data will be extracted from the records of Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) from the hospital, doubly typed on a spreadsheet, for posterior statistical analysis of the absolute distribution of frequencies, as well as the analysis of the correlation between the demand of antibiotics, the daily patient number and the quantity of multiresistant agents. According to the nature of the study, many patients may have evolved into obit, during the development, and won't have direct benefits. On this study, society might be indirectly benefited in a way that the results can be used to qualify the healthcare system, mostly on the ICU. To the patients that don't evolve into obit, they will have a more qualified attendance in case they need further medical assistance.

Keywords: Nosocomial infections; infections related to healthcare; Bacterial resistance in ICU; Bacterial resistance to antibiotics; Defined Daily Doses.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	6
2.	DESENVOLVIMENTO	7
2.1	PROJETO DE PESQUISA	7
2.1.1	Tema	7
2.1.2	Problema	7
2.1.3	Hipóteses	7
2.1.4	Objetivos	7
2.1.5	Justificativa	8
2.1.6	REFERENCIAL TEÓRICO	8
2.1.7	Metodologia	10
2.1.7.1	Resumo Indicativo	10
2.1.7.2	Tipo de estudo	10
2.1.7.3	Local e período de realização	10
2.1.7.4	População e amostragem	11
2.1.7.5	Variáveis e instrumentos de coleta de dados	11
2.1.7.6	Processamento, controle de qualidade e análise estatística dos dados	11
2.1.7.7	Aspectos éticos	11
2.1.8	Recursos	12
2.1.9	Cronograma	12
	Referências	13
	APÊNDICE I	14
	APÊNDICE II	16

LISTA DE ABREVIATURAS

Center for Disease Control (CDC)

Concentração Inibitória Mínima (MIC)

Dose Diária Definida (DDD)

Hospital São Vicente de Paulo (HSVP)

Organização Mundial da Saúde (OMS)

Reação em cadeia de polimerase (PCR)

Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

1. INTRODUÇÃO

A evolução da resistência bacteriana se tornou um assunto muito prevalente em estudos de diversas áreas da biologia. Muitos trabalhos atestam as mudanças significativas que ocorreram nos mecanismos de defesa desses patógenos. (HARBARTH, 2005)

No Brasil, a epidemiologia e as características da resistência dos patógenos é pouco conhecida, pois poucos estudos na área foram realizados. Portanto, procurou-se juntar dados a respeito de infecções em um hospital local, com o propósito de responder ao seguinte problema de pesquisa: Qual foi a evolução na resistência das bactérias GRAM positivas, neste determinado período de tempo?

Este estudo busca investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), correlacionando-os ao uso de antibióticos.

O conhecimento aprofundado à respeito das cepas mais prevalentes, e dos fármacos que mais induzem o aparecimento de resistência, possibilita um aprimoramento na abordagem e tratamento das infecções causadas pelos mesmos. (LONGO, 2016)

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Tema

A elevada frequência de resistência bacteriana em UTI.

2.1.2 Problema

Qual foi a evolução na resistência das bactérias GRAM positivas, em UTI de um hospital de Passo Fundo - RS, no período de 2013 a 2017?

2.1.3 Hipóteses

A frequência de resistência bacteriana apresenta índices crescentes no período.

2.1.4 Objetivos

2.1.4.1 Objetivo Geral

Investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência das bactérias GRAM negativas, nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de UTI.

2.1.4.2 Objetivos Específicos

Correlacionar os casos de infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por bactérias multirresistentes em leitos de UTI à Dose diária definida (DDD) de antibióticos e aos antibióticos dispendidos.

Identificar a espécie que mais apresentou desenvolvimento de resistência aos antibióticos para subsidiar o controle interno.

2.1.5 Justificativa

Devido à escassa literatura que aborde a evolução da resistência bacteriana concomitante ao aumento do uso de antibióticos, é importante uma observação mais profunda a respeito das variações em determinadas cepas mais prevalentes e mais mutagênicas. Associa-se esse conhecimento a uma análise quantitativa do uso de antimicrobianos, podendo assim avaliar as escolhas destes fármacos e definir uma linha de uso mais precisa, que atinja somente quando necessário o espectro dessas bactérias.

2.1.6 Referencial teórico

A antibioticoterapia tornou-se possível a partir da década de 1930, com as Sulfonamidas, e 1940, com o efetivo isolamento da penicilina por Florey e Chain, fato este que revolucionou a medicina no aspecto de tratamento de doenças infectocontagiosas. Apesar de aparentemente muito promissor em primeira vista, com o passar do tempo, o uso indiscriminado da penicilina trouxe malefícios à área médica, como por exemplo, a seleção de bactérias resistentes ao medicamento e também por indução de resistência aos antimicrobianos devido ao uso incorreto, como doses abaixo da recomendada ou em situações desnecessárias (RANG & DALE, 2012). Segundo o *Center for Disease Control*, 30% a 50% de todos os antibióticos dispendidos em hospitais nos Estados Unidos são desnecessários ou utilizados inapropriadamente (CDC, 2017).

Logo após o advento da penicilina, cepas de *Staphylococcus aureus* começaram a desenvolver resistência a ela através da produção de beta-lactamases, substância capaz de clivar o anel beta-lactâmico que dá à penicilina o aspecto bactericida. Em meados de 1950, praticamente todas as cepas da bactéria possuíam algum grau de resistência às penicilinas, inclusive à meticilina, uma penicilina resistente a beta-lactamases (RANG & DALE, 2012). Tal resistência foi conferida através do gene *mecA*, alterando a conformação da proteína ligadora de penicilina (PBP2a), culminando em baixa afinidade ao antibiótico pelo patógeno (LOWELL, 2008; STAPLETON, 2002).

Posteriormente ao isolamento da penicilina, outros antibióticos foram descobertos e utilizados para suprimir o avanço das infecções por bactérias

resistentes. Todavia, semelhante ao que acontecera anteriormente, o uso indiscriminado culminou com desenvolvimento de mecanismos de defesa contra esses novos fármacos. Muitas cepas de bactérias resistentes podem ser encontrados em hospitais por todo o mundo, sendo extremamente comum em pacientes imunocomprometidos. (GRUNDMANN, 2011)

O surgimento de patógenos resistentes aos antibióticos é um problema sério na área da medicina, especialmente na terapia intensiva, onde o ambiente e a alta dosagem de medicamentos bactericidas utilizados influenciam o desenvolvimento de mecanismos de resistência pelas bactérias (ANVISA, 2017).

A identificação dos micro-organismos é essencial no caso de uma falha terapêutica pelos antibióticos convencionais. Para isso, o método de reconhecimento utilizado é a cultura e a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). O estudo para conhecer as drogas às quais a bactéria é sensível é feito por meio de um antibiograma e a sensibilidade avaliada através da Concentração Inibitória Mínima (MIC). Também é importante levar em consideração a Dose Diária Definida (DDD), uma unidade de medida internacional de consumo de medicamentos, estabelecida de maneira arbitrária de acordo com as recomendações da literatura (WHOCC, 2017). A DDD é a dose média diária de manutenção, usada, habitualmente, por um indivíduo adulto, para a principal indicação terapêutica daquele antimicrobiano (OMS, 2016).

Os patógenos que mais estão relacionados à resistência bacteriana em leitos de UTI, são o *Staphylococcus aureus*, a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase e o *Acinetobacter baumannii*. Diversos estudos analisam a progressão da resistência bacteriana em ambiente hospitalar. Um estudo realizado na Turquia verificou os efeitos do uso de carbapenêmicos em UTI e a prevalência de infecções por *Acinetobacter*, com dois grupos para comparação, um com restrição ao uso de carbapenêmicos e o outro sem. Os pesquisadores concluíram que o grupo sem restrição de uso de antibióticos, teve um número mais elevado de infecções por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (OGUTLU, 2014). No Brasil foi estudada a incidência e a etiologia de diversas infecções relacionadas à assistência à saúde relacionadas à ventilação

mecânica, concluindo-se que há relação direta no uso de antibióticos e na crescente resistência bacteriana (MOREIRA, 2013).

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1 Resumo indicativo

Esse trabalho visa investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), correlacionando-os ao uso de antibióticos. Serão utilizadas informações da UTI do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unidade II, localizado na cidade de Passo Fundo, RS, referentes ao período de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2017. Os dados serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital, duplamente digitados em planilha eletrônica, para posterior análise estatística de distribuição absoluta e relativa de frequências, bem como para análise da correlação entre a demanda de antibióticos, o número de paciente-dia e a quantidade de agentes multirresistentes. Devido a natureza do estudo, muitos pacientes podem ter evoluído a óbito, durante o desenvolvimento do seu quadro, e não terão benefícios diretos. Nesse estudo a sociedade poderá ser beneficiada indiretamente na medida em que os resultados poderão ser utilizados para qualificar os serviços prestados pelo hospital, mais especificamente pela UTI. Aos pacientes que não evoluíram a óbito, terão um atendimento mais qualificado caso haja reinternação destes.

2.1.7.2 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico, quantitativo, do tipo série temporal. O estudo deriva de uma pesquisa que será realizada durante o mesmo período, no mesmo centro de saúde.

2.1.7.3 Local de realização

Será realizado entre janeiro de 2018 e dezembro de 2018 na UTI do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unidade II, localizada na cidade de Passo Fundo, RS.

2.1.7.4 População de amostragem

Serão utilizadas informações sobre o uso dos antibióticos e a resistência das cepas bacterianas, nas infecções relacionadas à assistência à saúde ocorridas no serviço, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017.

2.1.7.5 Variáveis e instrumentos de coleta de dados

Os dados de antibióticos utilizados, quantidade e posologia, número de pacientes-dia, patógeno e seu antibiograma discriminando sua resistência serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital, mais especificamente dos prontuários e dos laudos dos exames, sendo separados por patógenos e ano, sendo o acesso aos dados autorizado pelo próprio hospital, conforme termo de ciência e concordância.

2.1.7.6 Processamento, controle e análise de dados

Os dados serão tabulados em planilha eletrônica e analisados em pacote estatístico, ambos de distribuição livre, incluindo distribuição absoluta e relativa de frequências e correlação entre a demanda de antibióticos, o número de paciente-dia e a quantidade de agentes multirresistentes.

2.1.7.7 Aspectos éticos

O protocolo do estudo, após ciência e concordância do HSVP, será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul. A coleta de dados somente será iniciada após a aprovação do mesmo.

Riscos: com a coleta de dados existe o risco de identificação dos pacientes incluídos no estudo, bem como a divulgação de informações individuais. Visando minimizar a ocorrência de tais riscos, os pesquisadores garantem que somente a equipe de pesquisa terá acesso aos dados, exclusivamente para os objetivos do estudo e, comprometem-se com a divulgação dos resultados unicamente de forma coletiva, mantendo assim a privacidade e a confidencialidade dos dados dos participantes. Caso os riscos venham a se concretizar, o estudo será imediatamente interrompido.

Benefícios: devido à natureza do estudo, em que possivelmente parte dos participantes tenha evoluído ao óbito durante o tratamento, não estão previstos benefícios diretos e indiretos aos mesmos. Entretanto, a sociedade poderá ser beneficiada indiretamente na medida em que os resultados poderão ser utilizados para qualificar os serviços prestados pelo hospital, mais especificamente pela UTI. Aos que não evoluíram a óbito, terão um atendimento mais qualificado caso haja reinternação destes, pois os resultados poderão ser utilizados pelos responsáveis pelo serviço, para subsidiar ações que visem qualificar o atendimento à população.

2.1.8 Recursos

TABELA 1 – Recursos financeiros

Material	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor total (R\$)
Fotocópias	1000	R\$ 0,04	R\$ 40,00
Canetas	05	R\$ 1,25	R\$ 6,25
TOTAL			R\$ 46,25

Todos os custos da pesquisa são de responsabilidade do acadêmico que está executando o projeto

2.1.9 Cronograma

ATIVIDADES	MÊS 01	MÊS 02	MÊS 03	MÊS 04	MÊS 05	MÊS 06	MÊS 07	MÊS 08	MÊS 09	MÊS 10	MÊS 11	MÊS 12
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coleta de dados	X	X	X	X								
Processamento e análise dos dados				X	X	X	X					
Redação e divulgação dos resultados								X	X	X	X	X

2.1.10 Referências

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Uso racional de antimicrobianos e a resistência microbiana.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/uso_estrategias14.htm>. Acesso em: 28 maio. 2017.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. **Get Smart for Healthcare in Hospitals and Long-Term Care.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/>>. Acesso em: 28 maio. 2017.

GRUNDMANN, H. et al. **A framework for global surveillance of antibiotic resistance.** IN: Drug Resistance Updates. Vol. 14, p. 79-87, Fev 2011.

HARBARTH, S.; SAMORE, M.H. **Antimicrobial resistance determinants and future control.** 2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367590/>>. Acesso em 28 maio. 2017

LONGO, Dan L. et al. **Medicina interna de Harrison.** 19.ed. Porto Alegre: AMGH, 2016. 2 v.

LOWELL GS, DAUM RS. Staphylococcus aureus. In: Long SS. **Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.** 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier®; 2008. P. 679-93.

MOREIRA, M. R. et al. **Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit.** IN: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Vol. 7, nº 1, p. 39-44, Jan/Feb 2013. ISSN 0037-8682.

OGUTLU, A. et al. **Effects of carbapenem consumption on the prevalence of acinetobacter infection in intensive care unit patients.** IN: Annals Clinical Microbiology and Antimicrobials., Vol. 13, p. 7, Jan 2014. ISSN 1476-0711.

RANG, H.P.; DALE, M. **Rang & Dale's pharmacology.** Tradução: Tatiana Ferreira Robaina. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

STAPLETON PD, TAYLOR PW. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation. **Sci Prog.** 2002; 85:57-72

TROUGHTON, J. A. et al. **Ciprofloxacin use and susceptibility of gram-negative organisms to quinolone and non-quinolone antibiotics.** IN: Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Vol. 66, n. 9, p. 2152-2158, Sep, 2011. ISSN 0305-7453.

WHOCC. **Definition and general considerations.** Disponível em: <https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/>. Acesso em: 28 maio. 2017.

APÊNDICE I

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFFS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) SOLICITAÇÃO DE DISPENSA

O impacto do uso dos antimicrobianos em uma unidade de terapia intensiva no período entre 2012 a 2017

Esta pesquisa será desenvolvida pelos discentes de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo, RS, João Lucas Cunico e Gabriel Porto de Souza, pela enfermeira Gilmara de Lima Ceretta e pelas docentes Ivana Loraine Lindemann e Cristine Pilati Pileggi Castro (orientadora).

O objetivo central do estudo é: Investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), correlacionando-os ao uso de antibióticos.

A importância das informações se deve à escassa literatura que aborde a evolução da resistência bacteriana concomitante ao aumento do uso de antibióticos em Unidades de Terapia Intensiva. Assim, serão incluídos no estudo todos os casos de infecções bacterianas nosocomiais ocorridos na UTI Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unidade II, localizado na cidade de Passo Fundo, RS, no período de junho de 2012 a junho de 2017.

Garantia de sigilo e privacidade: os pesquisadores garantem que somente a equipe de pesquisa terá acesso aos dados, exclusivamente para os objetivos do estudo e, comprometem-se com a divulgação dos resultados unicamente de forma coletiva, mantendo assim a privacidade e a confidencialidade dos dados dos participantes.

Procedimentos detalhados que serão utilizados na pesquisa: os dados de antibióticos utilizados, quantidade e posologia, número de pacientes-dia, patógeno e seu antibiograma discriminando sua resistência serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital. Após digitação em planilha eletrônica, será procedida a análise estatística.

Benefícios: devido à natureza do estudo, em que possivelmente parte dos participantes tenha evoluído ao óbito durante o tratamento, não estão previstos benefícios diretos e indiretos aos mesmos. Entretanto, a sociedade poderá ser beneficiada na medida em que os resultados poderão ser utilizados para qualificar os serviços prestados pelo hospital, e os programas de stewardship mais especificamente na UTI.

Riscos: com a coleta de dados existe o risco de identificação dos pacientes incluídos no estudo, bem como a divulgação de informações individuais. Visando minimizar a ocorrência de tais riscos, os pesquisadores garantem que somente a equipe de pesquisa terá acesso aos dados, exclusivamente para os objetivos do estudo e, comprometem-se com a divulgação dos resultados unicamente de forma coletiva, mantendo assim a privacidade e a confidencialidade dos dados dos participantes.

Divulgação dos resultados da pesquisa: os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais.

Devido à importância da pesquisa e com base na Resolução CNS Nº 466 de 2012 - IV.8, solicitamos a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelas justificativas:

- 1) Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de prontuários ou laudos de exames que apresentam apenas informações a respeito da antibioticoterapia, o agente causador da infecção e antibiograma;
- 2) Os pacientes não estão em acompanhamento contínuo no serviço e muitos já vieram a óbito, o que torna inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- 3) Dificil localização de familiares, pois muitos não são de Passo Fundo, RS, além de não frequentarem regularmente o hospital e os consultórios da médica responsável.

Passo Fundo, RS, 04 de junho de 2017.

Cristine Pilati Pileggi Castro

APÊNDICE II**TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO****TÍTULO DA PESQUISA: O IMPACTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS EM
UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NO PERÍODO ENTRE 2012 E 2017**

Pesquisadora responsável Cristine Pilati Pileggi Castro

A pesquisadora acima identificada assume o compromisso de:

- I. Preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados
- II. Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão
- III. Assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

Assinatura da pesquisadora responsável

Passo Fundo, de de 2018.

2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

2.2.1. Apresentação

O projeto de pesquisa intitulado “O impacto do uso de antimicrobianos em uma unidade de terapia intensiva entre 2012 e 2017”, foi apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso para a disciplina de Pesquisa em Saúde. Esse estudo deriva uma pesquisa maior que está sendo realizada no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) Unidade II, que visa investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de UTI correlacionando-os ao uso de antibióticos. Esta pesquisa derivada busca investigar exclusivamente o perfil das bactérias Gram-positivas.

O trabalho visa investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de UTI correlacionando-os ao uso de antibióticos.

A submissão do projeto original ao Comitê de Ética e Pesquisa/UFFS ocorreu em Julho de 2017, e após as correções necessárias o último parecer de aceitação foi emitido no dia 25 de Outubro de 2017.

No atual momento, os dados referentes as infecções e estão sendo digitados em tabela eletrônica, para posterior análise estatística através de um software de distribuição livre.

2.2.2. Desenvolvimento

2.2.2.2. Logística da coleta de dados

O banco de dados que contém os arquivos necessários para o projeto se encontra nas dependências do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde do HSVP Unidade II. Após a aprovação do Comissão de Pesquisa e Pós-graduação (CPPG) do HSVP, os discentes envolvidos na pesquisa utilizaram o horário não letivo para coletar informações referentes as infecções intra-hospitalares. Os documentos necessários foram impressos e arquivados, e os dados estão sendo transferidos para tabelas eletrônicas, e serão posteriormente analisados para divulgação dos resultados.

2.2.2.3. Período da coleta de dados

A coleta dos dados do projeto original foi iniciada em Dezembro de 2017 após a

aprovação pelo CEP/UFFS, e a separação dos dados para a pesquisa derivada foi iniciada em Janeiro de 2018 e na atual vigência os dados foram coletados, e estão sendo conferidos para análise.

2.2.2.4 Período de análise estatística

Após a coleta e montagem do banco de dados, as análises foram feitas através do software PSPP e pelo software Libreoffice Calc, entre Agosto e Setembro de 2018.

Resumo Indicativo

O presente Trabalho de Conclusão de Curso foi estruturado de acordo com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da Universidade Federal da Fronteira Sul e está em conformidade com o Regulamento de TCC do Curso de Graduação em Medicina do Campus de Passo Fundo. Este volume é composto por quatro partes: introdução, desenvolvimento contendo projeto e relatório de pesquisa, artigo científico e considerações finais. O trabalho foi elaborado pelo graduando Gabriel Porto de Souza, nos componentes curriculares Pesquisa em Saúde e TCC II, nos semestres 2017/02 e 2018/1, respectivamente, sob orientação da Prof^a Me. Cristine Pilati Pileggi Castro e coorientação da Prof^a Dra. Ivana Loraine Lindemann. O estudo tem o objetivo de investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência das bactérias GRAM positivas, nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de UTI.

Palavras-chave: Infecções nosocomiais; infecções relacionadas à assistência à saúde; Resistência bacteriana em UTI; Farmacorresistência bacteriana; Dose Diária Definida.

ARTIGO

Formatado para a revista The Brazilian Journal of Infectious Diseases

O Impacto do Uso de Antimicrobianos em Uma Unidade de Terapia Intensiva entre 2013 e 2017

G.P de Souza¹, C.P.P Castro² e I.L Lindemann³

¹Graduando do Curso de Medicina da UFFS, ²Hospital São Vicente de Paulo, ³Universidade Federal da Fronteira Sul

O crescimento da resistência bacteriana tem se tornado um foco de estudo muito prevalente em âmbito mundial. Muitos patógenos desenvolvem rápida resistência a antibióticos por pressão seletiva após exposição. Esse trabalho investigou a frequência e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), correlacionando-os ao uso de antibióticos. Foram coletados dados registrados no Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unidade II, localizado em Passo Fundo, RS. Durante o período do estudo o número total de patógenos multirresistentes isolados não teve um aumento expressivo, passando de 20 casos na 1ª metade do estudo para 29 casos na 2ª metade do estudo. Os dados levantados do consumo de antibióticos mostra que na UTI da instituição pesquisada o uso de diversos antibióticos aumentou, mas não podemos estabelecer uma relação direta com as taxas de infecção encontradas no período.

Palavras-chave: Infecções nosocomiais; Resistência bacteriana em UTI; Farmacorresistência bacteriana; Dose Diária Definida;

INTRODUÇÃO

A evolução da resistência bacteriana se tornou um assunto muito prevalente em estudos de diversas áreas da biologia. Muitos trabalhos atestam as mudanças significativas que ocorreram nos mecanismos de defesa desses microorganismos [1].

O surgimento de patógenos resistentes aos antibióticos é um problema sério na área da medicina, especialmente na terapia intensiva, onde o ambiente e a alta dosagem de medicamentos bactericidas utilizados influenciam o desenvolvimento de mecanismos de resistência pelas bactérias [2, 3].

O conhecimento aprofundado a respeito das cepas mais prevalentes e dos fármacos que mais induzem o aparecimento de resistência, possibilita um aprimoramento na abordagem e no tratamento das infecções causadas pelos mesmos [4].

No interior do Rio Grande do Sul, a epidemiologia e as características da resistência dos patógenos é pouco conhecida, pois poucos estudos na área foram realizados. Portanto, procurou-se juntar dados a respeito de infecções em um hospital local, com o propósito de responder ao seguinte problema de pesquisa: qual foi a evolução da resistência das bactérias gram-positivas, neste determinado período de tempo?

Este estudo busca investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de Unidade de Terapia Intensiva, correlacionando-os ao uso de antibióticos através da análise da Dose Diária Definida (DDD), uma unidade de medida internacional de consumo de medicamentos, estabelecida de maneira arbitrária de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde. A DDD é a dose média diária de manutenção, usada habitualmente, por um indivíduo adulto, para a principal indicação terapêutica daquele antimicrobiano [5].

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo ecológico, foram utilizadas informações sobre o uso dos antibióticos e a resistência das cepas bacterianas, nas infecções relacionadas à assistência à saúde ocorridas na UTI do Hospital São Vicente de Paulo, unidade II, localizada na cidade de Passo Fundo, RS, durante o período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Os dados de antibióticos utilizados, quantidade e posologia, número de pacientes-dia, patógeno e seu antibiograma discriminando sua resistência foram extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital, mais especificamente dos prontuários e dos laudos dos exames, sendo separados por patógenos e ano. O acesso aos dados foi autorizado pelo próprio hospital, conforme termo de ciência e concordância.

Determinação dos antimicrobianos analisados

Os fármacos analisados foram escolhidos por causarem maior indução de resistência por pressão seletiva nos patógenos Gram-positivos e por serem utilizados com frequência no hospital do estudo. Foram coletadas informações sobre o consumo de: Vancomicina, Daptomicina, Linezolida, Rifampicina, Cefuroxima, Ceftriaxona, Cefepime, Ampicilina+Sulbactam e Sulfametoxazol+trimetropima. A dosagem em gramas dos antibióticos utilizados foi tabelada em software de livre distribuição e convertida através de fórmula em um número de DDD que considerava o número de pacientes-dia durante um mês na UTI da instituição.

Dados sobre os patógenos avaliados

As bactérias analisadas incluem *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa* e *Enterococcus spp*. Seus perfis de resistência escolhidos foram: *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à Vancomicina (VISA), *Staphylococcus aureus* resistente à Vancomicina (VRSA), *Staphylococcus coagulase negativa* resistente à oxacilina, *Enterococcus spp* resistente à ciprofloxacina e *Enterococcus spp* resistente a Vancomicina (VRE).

Método de análise das resistências

As culturas isoladas dos patógenos foram expostas a um teste de disco-difusão, que fornece resultados qualitativos a respeito da resistência. A identificação das cepas de MRSA foram feitas por meio de um teste específico, o CHROMagar™.

Análise estatística

Os dados foram divididos e analisados por semestres. A distribuição das frequências absoluta e relativa do aparecimento dos patógenos resistentes foi calculada e tabelada. Os valores totais isolados do número de patógenos resistentes foram comparados com o consumo de antibióticos apresentado pelos dados da DDD, o cálculo foi feito através do coeficiente de correlação de Pearson, visando verificar uma relação entre as variáveis.

Para calcular a DDD dos fármacos escolhidos, foi aplicada a seguinte fórmula:

$$(Cg \times 100)/(DDD \times PD)$$

Em que: Cg = consumo em gramas do fármaco no mês; DDD = valor fixo estimado pela OMS para cada fármaco. PD = número de pacientes-dia do mês.

O banco de dados da pesquisa foi montado no software de livre distribuição LibreOffice Calc, e as análises estatísticas foram realizadas no software PSPP 1.0.1. O nível de significância estatística para todas as análises foi definido como $P < 0.05$.

Considerações éticas

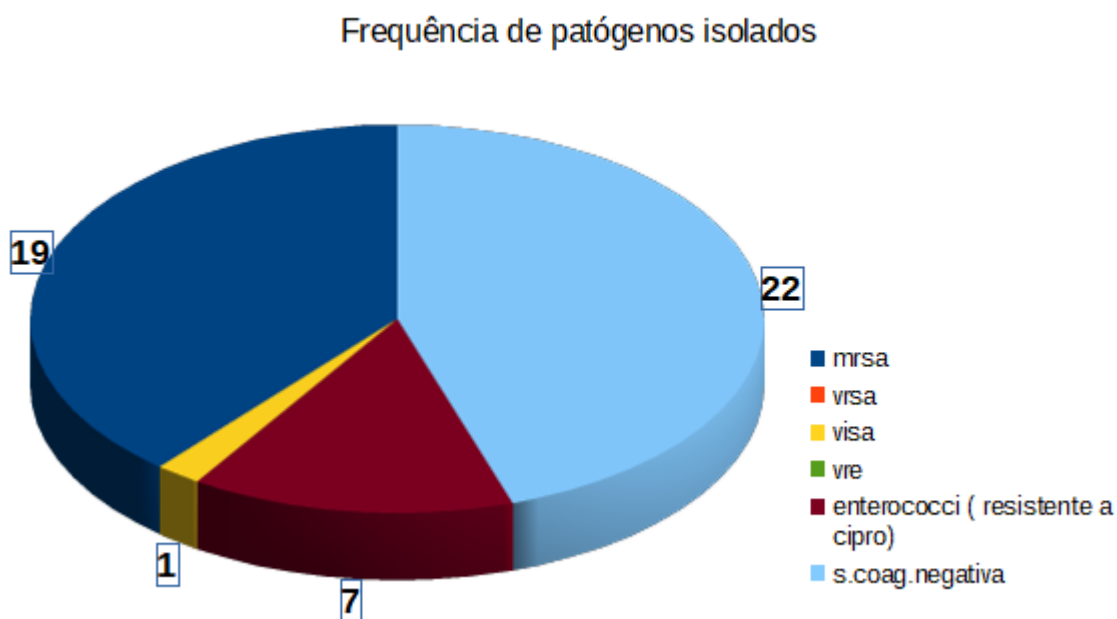
Detalhes do estudo foram apresentados e aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul, sob o CAAE: 70153317.0000.5564

RESULTADOS

Características microbiológicas

Foram encontradas 49 ocorrências de infecção relacionadas a assistência à saúde, dentro dos parâmetros estabelecidos, durante esse período (Gráfico 1). O germe com maior número de isolamentos foi o *Staphylococcus coagulase negativa* resistente a oxacilina com 22 casos (44,90%), seguido por MRSA 19 vezes (38,77%), *Enterococcus spp* resistente a ciprofloxacina 7 vezes (14,28%) e VISA 1 vez (2,04%). Houve uma variação não significativa no número total de patógenos isolados ao longo do tempo, utilizando o coeficiente de correlação (r) obtemos um valor positivo de $r=0,45$ $p=0,2$.

Gráfico 1. Frequência de patógenos isolados durante o estudo, separados por cepa.



*Não foram considerados os valores de VISA por não possuir testes específicos de detecção no laboratório.

Consumo de antibióticos

O uso dos antimicrobianos, baseado nos valores de DDD, teve um aumento expressivo em quase todos os fármacos analisados, quando correlacionados com o tempo, mas sem significância estatística. Daptomicina apresentou um $r=0,21$ $p=0,56$, Linezolida $r=0,56$ $p=0,09$, Rifampicina $r=0,23$ $p=0,52$, Cefuroxima $r=0,59$ $p=0,08$, Ceftriaxona $r=0,11$ $p=0,75$, Cefepima $r=0,05$ $p=0,89$, Ampicilina+Sulbactan $r=0,57$ $p=0,09$ e Sulfametoxazol+trimetropima $r=0,25$ $p=0,48$. A Vancomicina aparece como o único antibiótico com coeficiente negativo de $r=-0,53$ $p=0,11$. (Tabela 2)

Tabela 1. Variação de DDD médio entre a 1ª metade do estudo, e a 2ª metade do estudo.

	DDD 1ª metade	DDD 2ª metade
Ampicilina+Sulbactan	0,61	3,08
Cefuroxima	0,7	1,77
Ceftriaxona	3,02	4,21
Cefepima	3,5	4,75
Rifampicina	0,28	1,12
Linezolida	8,87	20,39
Daptomicina	5,25	8,96
Sulfa.+trimetropima	3,27	1,98
Vancomicina	1,4	0,33

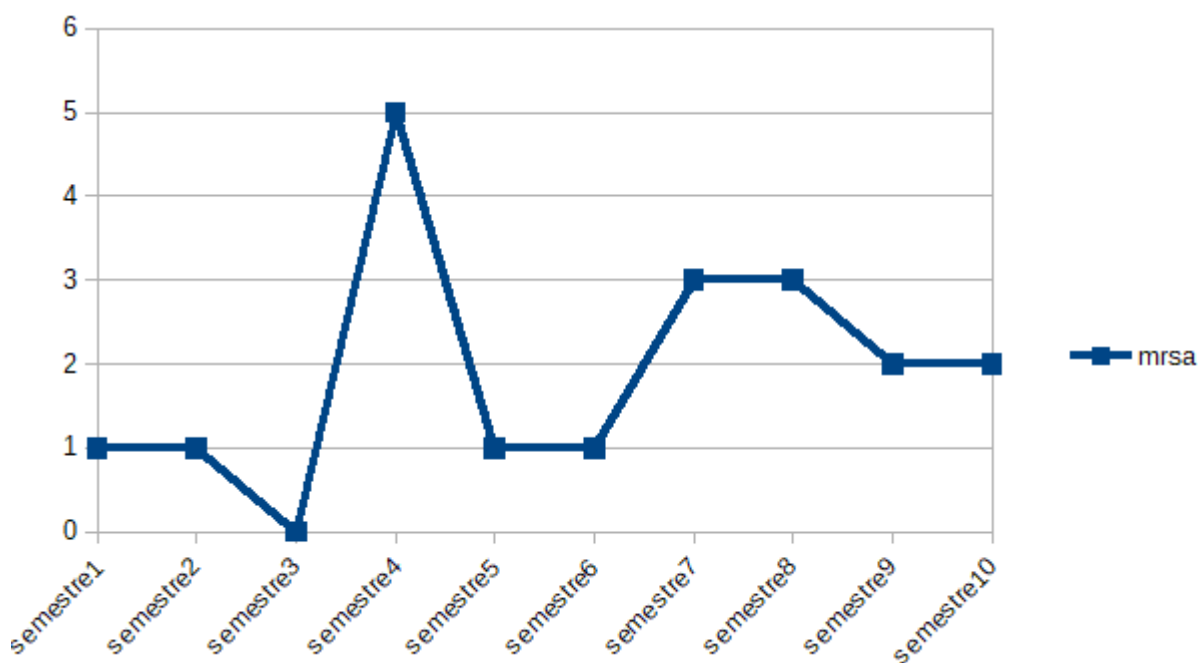
Tabela 2. Correlação entre DDD e o tempo analisado.

	r=	p=
Ampicilina+Sulbactan	0,57	0,09
Cefuroxima	0,59	0,08
Ceftriaxona	0,11	0,75
Cefepima	0,05	0,89
Rifampicina	0,23	0,52
Linezolida	0,56	0,09
Daptomicina	0,21	0,56
Sulfa.+trimetropima	0,25	0,48
Vancomicina	-0,53	0,11

Correlação entre consumo e patógenos isolados

Na comparação entre o que foi despendido de antibióticos na UTI, e as infecções encontradas, podemos perceber que 3 avaliados tem uma correlação positiva: Cefuroxima ($r=0,4$ $p=0,25$), Ampicilina+Sulbactam ($r=0,29$ $p=0,42$) e Rifampicina ($r=0,11$ $p=0,77$). Os demais fármacos tiveram uma associação negativa: Ceftriaxona ($r=-0,45$ $p=0,19$), Cefepima ($r=-0,45$ $p=0,19$), Sulfametoxazol+trimetropima ($r=-0,44$ $p=0,2$), Linezolida ($r=-0,14$ $p=0,69$), Vancomicina ($r=-0,33$ $p=0,35$) e a Daptomicina ($r=-0,02$ $p=0,96$).

Gráfico 2. Número de isolamentos de MRSA por semestre do estudo



Discussão

Os resultados desse estudo demonstram que não há um aumento significativo em relação ao número total de infecções provenientes de bactérias resistentes na Unidade de Terapia Intensiva avaliada, passando de 20 ocorrências na primeira metade do estudo para 29 na segunda metade. As análises estatísticas não demonstraram um grau de significância que possibilitasse a afirmação de uma relação entre o aumento da DDD e do número de casos isolados. Os dados encontrados sugerem que as taxas de infecções sofreram pouca variação, e vai na contramão de diversos estudos a nível nacional e mundial, o que não corrobora com a ideia de uma crise eminente pela falta da produção de

novos fármacos [6, 7, 8] .

Um dos motivos possíveis para a falta de uma mudança drástica no aparecimento de novos casos de germes Gram-positivas resistentes, provavelmente são os baixos índices de infecção por cateter venoso central (CVC) na UTI estudada. Visto que os Gram-positivas fazem parte da flora natural da pele, e diversos estudos apontam que a maior parte das bactérias isoladas em CVC são Gram-positivas, isso reforça a hipótese citada pois uma menor taxa de infecções expõe menos patógenos a antibióticos evitando o aparecimento de resistência por pressão positiva [9, 10].

Outro ponto importante a ser analisado, são os casos de infecções por MRSA, que não apresentaram um aumento estatisticamente significativo. Diversas pesquisas internacionais, principalmente nos Estados Unidos, apontam para os muitos aspectos negativos relacionados ao aumento do número de infecções por esse patógeno. Os dados encontrados nesse estudo sugerem que a instituição em questão não está a deriva de um problema que se apresenta a nível mundial, mantendo um bom controle em relação ao aparecimento de novos casos. [11, 12, 13]

Entre os achados importantes dessa pesquisa, podemos ressaltar que os valores médios de DDD dos fármacos escolhidos aumentaram muito se comparados os 5 primeiros semestres com os 5 últimos. Observando que as taxas gerais de dispensa de antibiótico na UTI se elevaram, a despeito do número de infecções não ter sofrido um aumento significativo, podemos inferir a partir das DDD encontradas que a provável causa do aumento do uso de antibióticos é uma mudança no perfil epidemiológico dos pacientes que frequentaram a UTI nesse período. O número de pacientes oncológicos aumentou consideravelmente, e por consequência o número de casos de neutropenia febril subiu também, o que indica uma possível razão para o aumento do uso de antibióticos pois se preconiza o início da antibioticoterapia de amplo espectro em até 30 minutos da chegada do paciente ao serviço, mesmo antes da confirmação do quadro. [14]

Limitações da pesquisa

Em função de fragilidades econômicas nos laboratórios do interior do estado, os métodos de detecção de resistência não incluíam testes para avaliar a Concentração Inibitória Mínima (MIC) dos patógenos em todos os meses estudados. Isso implica que os dados coletados são válidos para os germes que

o laboratório possui testes próprios para detecção de resistência, como o MRSA que é isolado pelo teste de CHROMagar™. O estudo das bactérias com disco difusão não tem representatividade para análise da progressão das resistências por ser um teste qualitativo. Por não possuir um teste específico, os resultados encontrados para VRSA não foram considerados no artigo.

Outra ponto importante de limitação da pesquisa, é que devido a natureza do estudo ser retrospectiva, os dados foram coletados em prontuário e o estudo está sujeito a erros de registro.

Considerações finais

Os dados tem validade interna no hospital, e apontam que há um bom controle do SCIRAS em relação a prevenção do aparecimento de novas infecções provenientes da assistência à saúde, por germes GRAM+.

Devido a falta de uma análise mais aprofundada do perfil e da progressão de resistência dos germes, o estudo deveria ser continuado com o acompanhamento da MIC dos patógenos selecionados, e testes específicos para determinadas resistências, englobando mais bactérias em busca de um reconhecimento ampliado da epidemiologia das possíveis infecções na instituição.

Financiamento

Essa pesquisa não recebeu nenhum tipo de financiamento público, privado ou de organizações não governamentais.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse.

Referências

- 1 - Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control [internet]. 2005.
Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367590/>>. Acesso em 28 maio. 2017
- 2 - Fridkin S.K., Gaynes R.P. Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med 1999;20(2):303-16,viii.
- 3 - Meyer E., Jonas D., Schwab F., et al. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). Infection 2003;31(4):208-15.
- 4 – Longo DL, et al. Medicina interna de Harrison. 19.ed. Porto Alegre: AMGH, 2016. 2 v
- 5 - WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology [internet]. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Noruega: WHO; 2018. Disponível em: <https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/> Acesso em: 28 maio. 2017.
- 6– Ventola CL. The antibiotic resistance crisis. Pharmacy and therapeutics. 2015; 40: 277- 283.
- 7 - dos Santos E.F., Lauria-Pires L., Pereira M.G., et. al. Use of Antibacterial Agents in an Intensive Care Unit in a Hospital in Brazil. The Brazilian Journal of Infectious diseases. 2007; 11: 355-359.
- 8 – Grau S, Fondevilla E., Freixas N., Relationship between consumption of MRSA-active antibiotics and burden of MRSA in acute care hospitals in Catalonia. J Antimicrob Chemother. 2015; 70: 1193–1197
- 9 - Portugal. Ministério da Saúde (2006) – PNCI. Recomendações para a prevenção da infecção associada aos dispositivos intravasculares [internet]. Disponível em <http://www.dgs.pt>
- 10 – Marques PB, Carneiro FMC, Ferreira AP. Perfil bacteriano de cultura de ponta de cateter venoso central. Ver Pan-Amaz Saude. 2011; 2: 53-58

- 11- Kavanagh QT, Abusalem S, Calderon LE. The incidence of MRSA infections in the United States: is a more comprehensive tracking system needed? *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017; 6:34. DOI: 10.1186/s13756-017-0193-0
- 12- Lee BY, Singh A, David MZ, et al. The economic burden of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Clinical Microbiology and Infection*. 2013; 19: 528–536. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03914.x
- 13- Dantes R, Mu Y, Belflower R, et al. National Burden of Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med*. 2013;173(21):1970-1978. doi:10.1001/jamainternmed.2013.10423
- 14 - Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM, Watanabe SN, Possari JF, Lima AFC. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2017;70(6):1301-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0247>