



Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar

Analysis of use and bacterial resistance to antimicrobial in level hospital

Recebido em 23/02/2011

Aceito em 02/05/2012

Líria Leimy Kadosaki¹, Sara Falcão de Sousa², Jaqueline Cibene Moreira Borges^{3*}

¹Farmacêutica generalista, Rio de Janeiro, Brasil

²Farmacêutica Industrial, Docente dos Cursos de Farmácia e Enfermagem do Centro Universitário UNIRG, Gurupi-TO, Brasil

³Farmacêutica do Hospital Regional de Gurupi e Docente dos Cursos de Farmácia e Enfermagem do Centro Universitário UNIRG, Gurupi-TO, Brasil

RESUMO

O presente trabalho visou realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso e a resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar e discuti-los quanto à aplicabilidade das informações no dia-a-dia dos profissionais da área da saúde. Os artigos foram reunidos em 4 grupos, de acordo com a temática. Grupo 1: tratava-se de artigos que quantificavam o uso de antibióticos em nível hospitalar, no entanto não havia informações sobre a forma de utilização individual, como também sobre o perfil de resistência bacteriana; Grupo 2: artigos relacionados a estudos clínicos randomizados, cego ou não, e observacionais, sendo que os randomizados duplo-cegos informavam sobre a utilização dos medicamentos para uma doença específica; Grupo 3: artigos que foram avaliados o perfil de resistência bacteriana em diferentes hospitais, não enfatizando os aspectos clínicos ou o tratamento farmacológico. Grupo 4: os artigos são de revisão sistemática do Cochrane, que relatam, de forma crítica, os resultados de vários casos clínicos. Em síntese, para informações sobre o uso clínico de antimicrobiano, o grupo 4 é o ideal (www.cochrane.bireme.br) e para informações sobre epidemiologia de resistência bacteriana, o grupo 3 é o mais adequado (www.periodicosapes.gov.br).

Palavras-chave: Resistência bacteriana, Uso de antibióticos, Farmácia hospitalar

ABSTRACT

This study aims to review literature on the use and bacterial resistance to antibiotics in hospitals, and discuss them on the applicability of the information on day-to-day health professionals. The articles were divided into four groups according to the theme. Group 1: they were articles that quantified the use of antibiotics in hospitals, but there was no information on how to use individual, but also on the profile of bacterial resistance, Group 2: Articles related to randomized trials, blind or not, and observational, with the randomized double-blind study reported on the use of drugs to a specific disease, Group 3: Articles which we evaluated the profile of bacterial resistance in different hospitals, not emphasizing clinical or pharmacological treatment. Group 4: the articles are of the Cochrane systematic review, which reported in a critical way, the results of several clinical cases. In summary, for information on the clinical use of antimicrobials, group 4 is the ideal (www.cochrane.bireme.br) and for information on the epidemiology of bacterial resistance, the third group 3 is the most appropriate (www.periodicosapes.gov.br).

Keywords: Bacterial resistance, Antibiotic use, Hospital pharmacy

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana pode causar infecções muito difíceis de serem tratadas, permanecendo no local e favorecendo a proliferação das bactérias. O antibiótico deveria ser prescrito de forma racional, com base em um diagnóstico concreto e não baseado apenas em dados epidemiológicos de determinados agentes etiológicos res-

ponsáveis por certas infecções. Porém, o consumo desnecessário e excessivo sem esta cuidadosa avaliação torna mais propício o desenvolvimento desta resistência, tornando-se um problema sério no tratamento das doenças infecciosas. Esse evento ocorre em maior proporção em ambientes hospitalares onde a incidência do uso dessas

* Contato: Jaqueline Cibene Moreira Borges. Centro Universitário Unirg- Campus II-Av. Rio de Janeiro nº 1585, Cep77403-090, Gurupi, TO, Brasil. e-mail: jaquecmb@yahoo.com.br

drogas, é proposta em grande quantidade (Fiolet al., 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2010), a resistência bacteriana a medicamentos deveria ser vista há muito tempo como um problema de saúde pública, principalmente no âmbito hospitalar, já que é uma prática não muito recente, desta forma os países precisam se unir para implantar providências e monitorizar estudos para melhor compreensão das infecções, concentrando suas ações em medidas de controle e de diagnósticos precisos com a finalidade do uso racional de antimicrobianos. Nesse contexto, este trabalho teve como objetivo analisar as bibliografias e discuti-las quanto à aplicabilidade das informações no dia-a-dia dos profissionais da área da saúde ao verificar qual o tipo de artigo científico mais adequado para orientar esse profissional da saúde em relação ao uso e o perfil de resistência aos antimicrobianos de uso hospitalar.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de levantamento bibliográfico seguido da análise crítica sobre as temáticas, uso e resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar. Para o alcance do objetivo geral, optou-se pelo método descritivo e analítico. O estudo foi realizado com base em referências eletrônicas, pela BIREME, Cochrane, no banco de dados Lilacs (Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde), entre o período de 2009 a 2012. Pesquisou-se também em outros sites como Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (www.ccih.med.br); Organização Pan - Americana da Saúde (www.opas.org.br); Journal of Antimicrobial Chemotherapy (jac.oxfordjournals.org); Scielo (www.scielo.br) e Periódicos do capes (www.periodicoscapes.gov.br). Após a análise crítica, os artigos foram separados, em: Grupo 1: artigos que quantificavam, através do DDD e outros, o uso de antimicrobianos; Grupo 2: artigos que associavam o uso do antimicrobiano a uma situação clínica específica; Grupo 3: artigos cujo foco era centrado na resistência bacteriana, e Grupo 4: artigos de revisão sistemática. Os resultados dos grupos foram agrupados em quadros para uma análise global. Finalmente foram comparados os resultados de cada grupo, e selecionou o grupo de artigo que mais respondeu as seguintes perguntas: 1ª) Será que através de artigos científicos, o profissional da saúde consegue se orientar sobre o uso dos antimicrobianos? 2ª) Será que através do material publicado tem-se a noção de reposta bacteriana a determinados tratamentos? 3ª) Em síntese, será que as revistas científicas contêm informações que podem ser aplicadas no dia-a-dia do profissional da saúde?

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o grupo 1 verificou-se que alguns dos artigos a forma de cálculo quando presente muitas vezes, não eram objetivos; não se tornando compreensível ao leitor. Os grupos 2 e 3 não foram encontrados dificuldades na obtenção do material como também da leitura, pois existiam vários artigos disponíveis "freeline". No Grupo 4 a principal dificuldade enfrentada foi quanto à obtenção de artigos na íntegra, pois a bireme disponibiliza somente resumos e caso queira obtê-los é necessário solicitá-los,

tornando um processo oneroso.

Análises de artigos em que se adotou o DDD e outros parâmetros para quantificação do uso de antimicrobianos

A OMS preconiza o uso da metodologia ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose) em hospitais como forma de padronizar a quantificação dos medicamentos utilizados, permitindo comparações de taxa de consumo através do tempo (Rodrigues & Bertoldi, 2010).

Essa metodologia pode ser verificada em vários trabalhos, como de Santos & Lauria-Pires (2010) em que realizaram um levantamento prospectivo do consumo de antibacterianos em três unidades de terapia intensiva médico-cirúrgicas, duas localizadas em dois hospitais públicos e uma em hospital privado, em Brasília, no período de outubro de 2004 a 30 de setembro de 2005, sendo o consumo expresso com base no Sistema ATC/DDD. O número de DDD foi dividido pelo número de pacientes-dia e multiplicado por mil, compondo a densidade média do consumo por mil pacientes-dia (DDD1000). Foi analisado um total de 1.728 pacientes-dia e 2.918,6 DDD nas três Unidades de Terapia Intensiva, correspondendo a uma densidade média de consumo de 1.689,0 DDD1000 (Quadro 1). Os padrões de consumo de antibacterianos nas três UTI não foram uniformes. Enquanto a mediana do número total de DDD foi significativamente maior nas UTI dos hospitais públicos, a densidade média de consumo foi significativamente maior na UTI do hospital privado. Este último resultado segundo os autores, pode estar relacionado a três fatores: a frequência da prescrição de determinados antibacterianos; a diferença entre a dose diária definida e a dose diária efetivamente prescrita do medicamento; e a utilização do número de pacientes-dia como denominador para calcular a densidade ou taxa de consumo de antibacteriano. Apesar disso, os grupos antibacterianos mais utilizados nas três UTI foram semelhantes, destacando-se cefalosporinas de 3º geração, penicilinas/inibidores de betalactamases, carbapenêmicos e fluorquinolonas.

Verifica-se que nessas instituições não existia programa de educação permanente, restrição de uso de antimicrobianos, rotina para terapêutica empírica das principais infecções ou apoio do médico infectologista ao processo de decisão sobre a terapêutica antibacteriana.

Para os autores, expressar o consumo de antibacterianos por intermédio do número de DDD por pacientes-dia (ou leitos-dia) permite comparar a utilização desses medicamentos entre instituições, independente das diferenças na composição do formulário, da potência do antibiótico e do censo hospitalar. Em síntese, o emprego da metodologia ATC/DDD permitiu visualizar o contexto do consumo de antimicrobianos de uma forma mais precisa, em termos quantitativos, porém não permitiu a análise em termos qualitativos, o que não permite visualizar se o uso foi racional assim como o perfil de resistência bacteriana, desta forma não respondendo aos questionamentos desta pesquisa.

Estudos semelhantes sobre a utilização de antimicrobianos foram conduzidos por Rodrigues & Bertoldi (2010) em um hospital privado, localizado em

Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil, durante o período de março a junho de 2006. O consumo dos antimicrobianos em todas as áreas clínicas da instituição foi expresso em Dose Diária Definida (DDD) por 100 leitos-dia por quatro meses. Entre os antimicrobianos que tiveram valores maiores em DDDs destacam-se: ciprofloxacino (16,43), sulbactam associado à ampicilina (13,36), oxacilina (11,57), cefazolina (8,09) e gentamicina (7,64) (Quadro 1). As DDDs foram calculadas para cada antimicrobiano utilizado no período da coleta dos dados com objetivos de servir para futuros estudos comparativos intra-hospitalares e permitir uma melhor visualização quanto ao consumo pelo hospital.

No período da realização da pesquisa, o hospital ainda não possuía uma padronização definitiva de antimicrobianos, não havia um controle efetivo de restrição de uso de nenhum antimicrobiano utilizado, uma vez que a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar estava em período de implantação. Por isso o alto consumo segundo os autores pode estar relacionado à ausência de uma política de controle dos medicamentos prescritos no hospital e à falta de protocolos de uso de antimicrobianos.

O estudo da utilização de antimicrobianos é relevante em termos econômicos. Neste contexto, o DDD elevado significou elevação dos gastos hospitalares com medicamentos e com internação. Além disso, estão explícitos neste artigo as clínicas do hospital que mais consumiram antimicrobianos e os tratamentos farmacológicos utilizados, permitindo facilmente correlacioná-los com a realidade de outro hospital. Embora informações como quais as bactérias mais frequentes, o quadro clínico e possivelmente o perfil de resistência bacteriana, não tenham sido discutidas nesse artigo, por isso este estudo responde parcialmente aos nossos questionamentos.

A metodologia ATC/DDD permite comparações entre medicamentos utilizados; entretanto, cada local de estudo tem suas próprias características e essas diferenças devem ser consideradas para que as comparações tenham significado prático. Já as comparações feitas com dados do mesmo hospital, em diferentes períodos, podem servir de indicativo da tendência de uso de medicamentos como constatado na pesquisa de Sánchez et al. (2011) sobre o consumo de antibióticos sistêmicos através das prescrições de pacientes nas Unidades Básicas de Saúde de Segovia, Espanha, período de 1999 a 2007. Os dados foram expressos em Doses Diárias Definidas (DDD), posteriormente transformados no indicador DHD (DDD por 1000 habitantes por dia). Durante o estudo constatou-se que o consumo de antibióticos foi alto, com DHD de 18,06. Observou-se que as prescrições de antibióticos centralizaram-se basicamente em quatro subgrupos terapêuticos: penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos e quinolonas, representando entre eles 92,41%. Além disso, verificaram diferentes tendências de consumo de antibióticos para cada ano dos subgrupos considerados. Totalizando o maior DHD de antibióticos de uso sistêmico, destaca-se a penicilina (64,42%), sendo o principal responsável pelas variações da prescrição global, seguido dos macrolídeos (10,15%), quinolonas (9,3%) e por fim as cefalosporinas (8,54%).

No presente trabalho, o emprego da metodologia ATC/DDD permitiu visualizar o contexto do consumo de antimicrobianos e identificar as mudanças no padrão de consumo, no entanto, não foi possível verificar os dados de resistência microbiana e correlacioná-los com o consumo desses antimicrobianos, desta forma não respondendo aos questionamentos desta pesquisa.

Segundo Cusiniet al. (2010) a metodologia DDD apresenta algumas desvantagens: Primeiro, DDD podem variar de acordo com a doença subjacente. Em segundo lugar, dias de terapia são subestimados no caso de redução da dose, por exemplo, por causa da função renal diminuída. Em terceiro lugar, a medição quantitativa não indica se a terapia está sendo apropriada. Finalmente, morbidades dos pacientes podem ser muito diferentes entre hospitais ou em diferentes unidades hospitalares. Assim, em adição aos dados quantitativos, a avaliação da terapia antimicrobiana e profilaxia em pacientes individuais são necessários para o controle de qualidade. No entanto, tal avaliação é de difícil padronização, especialmente em pacientes com co-morbidades. Por isso, não responde aos nossos questionamentos.

Os programas de uso racional de antibióticos em hospitais são de extrema importância, pois visam otimizar a terapia antimicrobiana e minimizar o aparecimento de resistência bacteriana. No trabalho de Cabrera et al. (2012) foi implementado um Programa educacional baseado na aplicação de uma lista de verificação (checklist), contendo critérios para o uso racional desses medicamentos, no Departamento de Medicina Interna (DMI) do Hospital das Clínicas, em Uruguai, no período 01 de julho de 2008 e 30 de setembro de 2008. O formulário continha várias informações entre as quais: local de aquisição da infecção, tipo de infecção, os agentes antimicrobianos utilizados (nome, dose, intervalo, dias); resultados microbiológicos e antibiograma, a condição do paciente no momento da alta. O consumo antimicrobiano foi expresso em doses diárias definidas (DDD) por 100 pacientes-dia. Os grupos foram divididos em: Grupo A: Coorte prospectivo, composto de pacientes selecionados aleatoriamente em que a prescrição de antibióticos foi realizada no âmbito do programa educacional sobre o uso racional de antimicrobianos (64 camas). Grupo de coorte B, composto de pacientes que receberam antibióticos de acordo com a prática clínica (67 leitos). O consumo total de agentes antimicrobianos foi 117,7 DDD/100 cama-dia. Em coorte A o consumo foi de 46,1 DDD/100 cama-dia e em coorte B de 71,6 DDD/100 cama-dia (Quadro 1). A redução no consumo de agentes antimicrobianos em coorte A comparado ao B foi de 35,6%.

A adaptação ao espectro de susceptibilidade antimicrobiana com a redução do uso de antimicrobianos ocorreu mais frequentemente em grupo A que no B (64,6 vs 24%). Esta estratégia é um dos pilares do uso de antimicrobianos adequados, uma vez que envolve a redução do uso de antimicrobianos de amplo espectro e, em geral, poderá evitar o uso combinado de terapia antimicrobiana, reduzindo o risco de seleção de resistência e os custos adicionais. Portanto, a implementação de um programa de uso racional de antimicrobianos baseado na

aplicação de uma lista que incluiu critérios validados, juntamente com a interação de especialistas com os médicos responsáveis pela prescrição (componente educativa), reduz o consumo de antimicrobianos, otimiza o uso e reduz custos sem um impacto negativo no tempo de internação hospitalar e mortalidade.

Neste artigo foram abordados as clínicas do hospital que mais consumiram antimicrobianos, as bactérias mais frequentes, os tratamentos farmacológicos utilizados e as estratégias adotadas para o uso racional de antimicrobianos reduzindo a seleção de resistência bacteriana.

Quadro 1. Artigos científicos fundamentados em métodos quantitativos

Autores e ano	Medida	Período de estudo	Local	Resultados	Observações
Santos & Lauria-Pires (2010)	DDD/1000 leitos/dia	Outubro de 2004 a setembro de 2005	Hospital Regional de Ceilândia, Hospital Regional de Taguatinga e Hospital Santa Luzia.	Na unidade de terapia intensiva do hospital privado (C.191,7 DDD ₁₀₀₀) foi maior que nas unidades de terapia intensiva dos hospitais públicos (1.499,5 DDD ₁₀₀₀).	Apesar disso, os grupos de antibacterianos nas três unidades de terapia intensiva foram semelhantes.
Rodrigues & Bertoldi (2010)	DDD/100 leitos/dia	Março a junho de 2006	Hospital Privado, em Santa Maria, Rio Grande do Sul.	Os valores (DDD) maiores foram para Ciprofloxacino (16,43), Subctam+ampicilina (13,43) e oxacilina (11,57).	Foram calculadas as DDDs para cada antimicrobiano utilizado.
Shánchez et al. (2011)	DHD	Janeiro de 1999 a dezembro de 2007	Unidades Básicas de Saúde de Segovia, Espanha.	O uso de antibióticos prescritos foi alto: no total 18.06 DHD.	Penicilina teve a maior prescrição dos antibióticos de uso sistêmico, 64,4% do total de DHD.
Cabrera et al. (2012)	DDD/100 leitos-dia	Julho a setembro de 2008	DMI do HC, Uruguai.	O consumo (DDD/100 cama-dia) do total de agentes antimicrobianos foi 117,7. No grupo coorte A (46,1) e no grupo coorte B (71,0).	Estudo de coorte. Coorte A: uso lista de verificação; Coorte B: baseada na prática de prescrição habitual.

Legenda: DDD = Dose Diária Definida; DHD = DDD por 1000 habitantes por dia; UTI = Unidade de Terapia Intensiva; DMI: Departamento de Medicina Interna; HC: Hospital das Clínicas

O quadro 1 sumariza todos os trabalhos analisados, as unidades de medidas utilizadas pelos autores, o período de estudo, o local realizado e os principais resultados. Pode-se dizer que os trabalhos onde o DDD/100 leitos/dia foram utilizados permitem apenas identificar as tendências de consumo dos antibióticos. No entanto, quando o DDD/100 leitos/dia é colocado por classe terapêutica pode-se estimar o custo financeiro.

Tentar comparar os resultados do quadro 1 é muito difícil, pois cada hospital tem suas características ambientais e demanda que não são considerados no cálculo do DDD/100 leitos/dia.

As adições de novas unidades de medida podem acrescentar informações ao leitor, porém ainda não permitiram visualizar o paciente, o tratamento e a resposta, somente permitiram vislumbrar de modo global.

O trabalho de Cabrera et al. (2012) vislumbra a forma de seleção (baseada em testes de sensibilidade bactéria in vitro) e o desfecho final (nº de óbitos). É muito importante, que novos artigos utilizando o DDD/100 leitos/dia, contenham estas informações, o que permite mais facilmente ao leitor transpor para seu dia-a-dia. Além disso, relata sobre a aplicação de estratégias baseada em uma lista de verificação que permite reduzir o consumo de antimicrobianos, otimizar e diminuindo os custos. Experiências, neste sentido, bem sucedidas deveriam ser alvos de artigos científicos, pois norteariam a implantação de novos Comitês.

Em síntese, em termos de farmacologia clínica, o DDD/100 leitos/dia não permitem visualizar as doenças que es-

tão sendo tratadas; algumas vezes, não se sabe qual classe de fármaco está sendo utilizada; se o uso do medicamento é racional; e muito menos, como está sendo a resposta ao tratamento (bactéria sensível ou resistente). Logo, apenas o DDD/100 leitos/dia e outras unidades citadas não podem responder aos questionamentos.

Análises dos artigos que associam o uso dos antimicrobianos a uma situação clínica específica

Desde longo tempo o homem buscava soluções para a cura de infecções, através da experiência com plantas medicinais, derivados ou produtos animais, e certamente não se conhecia seu valor terapêutico, mas com conhecimentos primários da época acreditava-se no seu poder de cura. Hoje, antibióticos que eram produzidos apenas por processos naturais, revelaram-se necessários e passaram também a ser sintetizados em laboratório, com aperfeiçoamento de suas características químicas e ampliação do seu espectro de ação. A experiência de anos anteriores deu origem à propagação do falso conceito de que a antibioticoterapia não seria mais eficaz para o controle das doenças infecciosas, com o emprego de antimicrobianos cada vez mais numerosos e potentes (Wolf et al., 2007). Mas atualmente, os antibióticos são extremamente prescritos, e são indicados, muitas vezes, sem necessidade ou com imprecisão, tal fato, facilita o desenvolvimento de resistência que impedem a ação da droga, nas terapêuticas de infecções que poderiam ser sanadas facilmente. Por conseguinte, o médico precisa, em princípio, estabelecer a necessidade da terapêutica antimicrobiana em determinado paciente assim como diagnosticá-la a uma situação específica (Amato Neto et al., 2007).

Estudo randomizado controlado, multicêntrico foi realizado para investigar se há necessidade de tratamento de antibiótico na Diverticulite Aguda (DA) não Complicada, em dez departamentos cirúrgicos na Suécia e na Islândia, no período de outubro de 2003 e janeiro de 2010. Dos 623 pacientes, 314 tratamentos com antibióticos e 309 sem antibióticos, e 46 foram excluídos (Quadro 2). Complicações como perfuração ou formação de abscessos foram encontrados em seis pacientes (1,9 %) que não recebiam antibióticos e em três (1,0 %) que foram tratados com antibióticos. A permanência hospitalar média foi de 3 dias em ambos os grupos. Os autores perceberam que o tratamento com antibióticos para DA não complicada, não acelera a recuperação, como também não previne complicações ou recidivas. Portanto, o tratamento com antibióticos deverá ser reservado para Diverticulite Complicada (Chabok et al., 2012).

Um grande problema neste trabalho é seu desenho, como não foi um estudo randomizado cego, seus resultados não são considerados “padrão ouro”, e por isso podem ser facilmente questionados. Devido o viés apresentado no desenho do trabalho, não se deve utilizar este tipo de artigo, de forma isolada, na decisão terapêutica, dessa forma não responde aos questionamentos deste trabalho. Estudo de coorte retrospectivo foi realizado com 527 pacientes, no Hospital San Borja Arriará, Chile, período de 1997 a maio de 2007, a fim de analisar se em curto prazo (dose única) a Profilaxia Antimicrobiana (PA) para pacien-

tes submetidos à cirurgia classificada como limpa-contaminada maxilofacial é tão eficaz quanto a PA em longo prazo (dose múltipla). O grupo de dose única apresentou 5,7% de infecções pós-operatórias e de dose-múltipla, 5, 9% (Quadro 2). Constatou-se que não houve diferenças significativas na infecção entre a administração de PA de dose única com a dose múltipla. Segundo os autores, a PA de dose múltipla, não está sendo indicada, já que expõe desnecessariamente o paciente aos agentes antimicrobianos, tornando maior a probabilidade de resistência bacteriana, toxicidade, alergias, superinfecção e de elevação dos custos (Villanueva et al., 2012). Neste trabalho, os autores apresentaram uma situação clínica específica, o uso profilático de antibiótico em cirurgia maxilofacial e as respostas farmacológicas observadas. Foi comparado a incidência da infecção do sítio cirúrgico em dois grupos, isto é, pacientes tratados com antimicrobianos dose única e pacientes tratados com dose múltipla. A grande utilidade dos estudos de coorte é determinar a causa da doença, quando os indivíduos são expostos a fatores de risco (Fuchs & Fuchs, 2004). No caso deste estudo, o delineamento observacional de coorte não responde aos questionamentos iniciais.

Estudo de caráter descritivo, quantitativo e transversal foi executado a fim de avaliar a eficácia da antibioticoterapia utilizada para o tratamento de infecções respiratórias em crianças atendidas no Hospital Universitário do município de Alfenas, Minas Gerais, Brasil, no período de fevereiro a maio de 2007, através 208 prontuários (Quadro 2). Quanto aos diagnósticos, notou-se predomínio de broncoespasmos + pneumonia em 16 crianças (46%), seguidos de pneumonia (24%), asma (15%), pneumonia aspirativa (6%) e crise asmática, otite média aguda + pneumonia e asma brônquica + pneumonia (3%). Observaram-se dez tipos diferentes de antimicrobianos na prescrição que foram utilizados em âmbito nosocomial, mostrando uma escolha pelo grupo das penicilinas, sendo a mais utilizada, a ampicilina (56%). Para a conduta de alta hospitalar seis antimicrobianos diferentes foram prescritos aos pacientes estudados, dos quais, amoxicilina teve 11 indicações (32%), e em associação com clavulanato, mais 3 indicações (9%), totalizando 41% das prescrições, evidenciando ser a droga de principal escolha nesta conduta (Pacheco et al., 2011). Este trabalho fez apenas uma abordagem clínica e farmacológica. Devido o desenho empregado, este artigo não pode ser usado com única referência na decisão clínica.

Para desenvolver orientações eficazes para o tratamento inicial com antibiótico, é essencial ter a informação sobre o organismo causador provável e o padrão da resistência aos antibióticos. No entanto, esses estudos são caros e requerem perícia, que é muitas vezes falta no local de rotina da maioria dos países em desenvolvimento. Hazir et al. (2011) desenvolveram um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, em 4 hospitais terciários de 3 cidades no Paquistão (Islamabad, Lahore, Rawalpindi), com objetivo de comparar a evolução clínica em crianças com pneumonia sem gravidade, como definido pela OMS, quando tratados com amoxicilina versus os tratados com placebo. Das 900 crianças de 2-59 meses com pneumonia

sem gravidade escolhidas para receber 3 dias de amoxicilina ou placebo, 27 foram excluídas e 873 completaram o tratamento (431 por via oral amoxicilina e 442 com placebo). Os autores concluíram que a evolução clínica nessas crianças não diferencia quando tratados com um antibiótico ou com placebo (Quadro 2). Testes similares são necessários em países com uma elevada carga de pneumonia para racionalizar o uso de antibióticos nessas comunidades.

Neste trabalho, os autores apresentaram uma situação clínica específica, as respostas farmacológicas observadas. A única desvantagem deste estudo são as conclusões que se fundamentam em apenas um estudo clínico. Porém, ao ler este artigo o profissional tem a idéia da doença, do procedimento adotado e dos resultados obtidos, podendo então nortear os profissionais da saúde em uma situação semelhante, por isso este trabalho respondeu parcialmente os questionamentos.

De todos os artigos analisados neste grupo, o “padrão ouro” seria o artigo de Hazir et al. (2011), pois como o participante e o investigador não sabem o que está sendo utilizado, isto previne que o pesquisador trate de forma diferente os participantes dos grupos ou que realize uma atenção especial aos pacientes que estão recebendo a intervenção. Ao contrário dos participantes que sabem quando estão recebendo a intervenção, podem superestimar seu efeito (Fuchs & Fuchs, 2004). Em se tratando do delineamento randomizado, utilizado por Chabok et al. (2012) serve com maior poder para estabelecer a causa e o efeito, como, por exemplo, a eficácia de um tratamento farmacológico. Os trabalhos de Haziret al. (2011) e Chabok et al. (2012) ao dividir a amostra em tratado e não tratado (controle), provavelmente, foi administrado ao grupo controle um placebo, dessa forma pode-se controlar o efeito placebo, ou seja, resultado do efeito de outros fatores, como a crença de que o tratamento funciona e a evolução natural por ano (Fuchs & Fuchs, 2006). Nos demais trabalhos como de Villanueva et al. (2012) não houve o grupo placebo e isto poderia ser um viés na aferição dos resultados, pois os pesquisadores estão cientes de quem está recebendo o tratamento e por isso podem observar este grupo de forma mais atenta quando comparado somente ao grupo controle. Em síntese, este tipo de trabalho, quando bem delineado, pode auxiliar o médico na prescrição. Quando o delineamento não estiver adequado, pode induzir a conclusões erradas, e por isso se utilizado como fonte de pesquisa principal pode levar ao erro de prescrição. Em relação a trabalhos que analisam prescrições médicas, torna-se essencial que sejam elaboradas novas técnicas claras de tal forma que não ocorra vieses.

Artigos cujo foco central é a resistência bacteriana

Os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais prescritos em todo mundo. São utilizados principalmente para inibir ou combater o crescimento de determinados microorganismos, porém de acordo com Amadeu et al. (2009) vários profissionais o fazem sem ao menos obter um diagnóstico concreto através de exames laboratoriais e se baseiam apenas em dados epidemiológicos, tal como

determinação da *E. coli* (*Escherichia coli*) como principal agente etiológico na ITU (Infecção do Trato Urinário). Desta forma, a utilização de antibióticos de maneira inadequada, pode gerar o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos acarretando dificuldades no controle de infecções e contribuindo para o aumento dos custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais.

Quadro 2. Trabalhos científicos fundamentados em estudos clínicos

Autor	Desenho e Amostra	Local do Estudo	Problema Analisado	Conclusão
Chabok et al. (2012)	Estudo multicêntrico, randomizado controlado. Amostra: 623 pacientes.	10 departamentos cirúrgicos na Suécia e na Islândia.	Investigar se há necessidade de tratamento de antibiótico na DA não complicada	O tratamento com antibióticos para DA não complicada, não acelera a recuperação e também não previne complicações ou recidivas
Villanueva et al. (2012)	Estudo de coorte retrospectivo. Amostra: 527 pacientes	Hospital San Borja Arriarán, Chile.	Verificar se a PA em dose única para pacientes submetidos a cirurgia maxilofacial é tão eficaz quanto a PA em dose múltipla.	Não há diferenças significativas na infecção entre a PA de antibiótico de dose única com a dose múltipla.
Pacheco et al. (2011)	Estudo de caráter descritivo, quantitativo e transversal. Amostra: 208 prontuários.	Hospital Universitário do município de Alfama, Minas Gerais, Brasil.	Avaliar a eficácia da antibioticoterapia utilizada para o tratamento de infecções respiratórias em crianças.	É necessário desenvolver métodos eficazes para diagnosticar as infecções respiratórias que acometem as crianças
Hazret et al. (2011)	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado. Amostra: 873 crianças de 2-59 meses	4 hospitais terciários de 3 cidades no Paquistão (Islamabad, Lahore, Rawalpindi).	Comparar a evolução clínica em crianças com pneumonia sem gravidade, conforme definido pela OMS, quando tratadas com amoxicilina versus tratadas com placebo.	A evolução clínica em crianças com pneumonia sem gravidade, não diferencia quando tratadas com um antibiótico ou com placebo

Legenda: DA- Diverticulite Aguda; PA- Profilaxia Antimicrobiana.

Estudo retrospectivo realizado com pacientes atendidos em uma Clínica Pediátrica no município de Uberlândia-MG teve como objetivo analisar o perfil de sensibilidade antimicrobiana a *E. coli*, no entanto, 133 uroculturas foram realizadas, 64 foram positivas (48,12%) para infecção do trato urinário, 56 (87,5%) o agente etiológico foi a *E. coli*, e 12,5% foram positivas para outros tipos de microorganismos. Todas as cepas da *E. coli* (100%) mostraram-se sensíveis aos antimicrobianos amicacina, ceftriaxona, norfloxacin, ciprofoxacin e sulfadiazina/trimetopim, mas apresentaram 85,72% de resistência a ampicilina e 64% resistentes a Sulfametrim (Quadro 3). O estudo ainda deixou claro que, por mais que os antimicrobianos considerados de primeira escolha se encontraram sensíveis ao agente etiológico de maior prevalência, não se explica a prescrição de antibióticos de forma irracional, ou seja, sem o perfil de sensibilidade do agente etiológico ao antimicrobiano de escolha (Amadeu et al., 2009).

Parcialmente em acordo, Guajardo-Lara et al. (2009) avaliaram o índice de resistência antimicrobiana em infecções urinárias causadas por *E. coli* (Quadro 3) de pacientes atendidos em estabelecimentos de saúde no México, das quais de 652 uroculturas analisadas, houve resistência para os antimicrobianos ampicilina em 67,2% dos casos, trimetoprim-sulfametoxazol (59,2%), cefazolina (35,6%) e ciprofloxacino (24,7%).

Kobayashi et al. (2009) realizaram uma análise retrospectiva de dados relacionados a testes de suscetibilidade antimicrobiana de isolados de *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*) e *P. aeruginosa* (*Pseudomonas aeruginosa*) de pacientes hospitalizados em um hospital público de Goiânia, Estado de Goiás; foram isoladas 1960 bactérias, destas foram analisadas 1.239 cepas de *S. aureus* e 721 de *P. aeruginosa* (Quadro 3). A resistência antimicrobiana para *S. aureus* pode ser observada em maior proporção parapenicilina (97,6%), eritromicina (70,4%), clindamicina (68%), oxacilina (68,5%), gentami-

cina (62,9%), sulfametoxazol-trimetoprim (53,5%) e à ciprofloxacina (53,1%). Em contrapartida foi notado uma menor taxa para gatifloxacina (19,8%), levofloxacina (23,7%) e rifampicina (24,8%). Já a resistência antimicrobiana para *P. aeruginosa* pode ser percebida para piperacilina-tazobactam (84,6%) e levofloxacina (72,3%), carbapenem + imipenem (69,1%) e meropenem (67,8%). Para os antibióticos ciprofloxacina, gentamicina, cefalosporinas e aztreonam a taxa foi bastante elevada, maior que 40%. Desta forma acentua-se a importância da verificação de evidências clínicas no que diz respeito ao valor da identificação e determinação da suscetibilidade do microorganismo antes de se prescrever uma terapia antimicrobiana.

Quadro 3. Estudos cujo foco central é a resistência bacteriana.

Autor	Desenho e Amostra	Local do Estudo	Problema Analisado	Conclusão
Amadeu et al. (2009)	Estudo retrospectivo. Amostra: 133 pacientes.	Clínica Pediátrica no município de Uberlândia, Minas Gerais.	Sensibilidade e Resistência de antimicrobianos a <i>E. coli</i> .	Os antibióticos testados em sua maioria mostraram-se sensíveis a <i>E. coli</i> .
Guajardo-Lara et al. (2009)	Estudo multicêntrico, controlado e randomizado. Amostra: 630 pacientes da UTL.	Clínica Nova e Hospital São José em Monterrey, México.	Resistência de antimicrobianos a <i>E. coli</i> .	Os antibióticos testados em sua maioria mostraram-se resistentes a <i>E. coli</i> .
Kobayashi et al. (2009)	Análise retrospectiva. Amostra: 1960 bactérias.	Hospital Público de Goiânia-GO.	Resistência de antimicrobianos a <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i>	Todos os antimicrobianos mostraram-se resistentes, alguns em maior, outros em menor proporção.

Legenda: *E. coli*: *Escherichia coli*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*.

A importância de revisões sistemáticas

As principais fontes de revisões sistemáticas são o Cochrane Library (www.cochrane.bireme.br) e o The York data base of abstracts of reviews of effectiveness -DARE (www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm) (Silva, 2004).

A grande limitação do CDSR (Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas) é a não disponibilização “online” de textos completos, fazendo-se necessário solicitar a Bireme, o requer custo financeiro. Como o objetivo neste trabalho foi realizar a análise de artigos científicos, a partir de textos completos, fez-se a pesquisa na CDSR.

Os artigos de revisão do Cochrane possuem um modelo constante, contendo introdução, objetivos e metodologia de modo bem detalhados e resultados apresentados e discutidos de forma clara, seguidos de considerações finais, por isso, no presente trabalho foi analisado apenas um artigo científico de cada tipo (Quadro 4).

Apesar do número elevado de publicações nessas áreas, quando os profissionais de saúde necessitam de informações sobre o uso racional dos antimicrobianos, a principal fonte bibliográfica é o grupo 4 (artigos de revisões sistemáticas – <http://www.cochrane.org/index.htm>, palavra-chave: antibiotic), podendo ser utilizado como fonte complementar o grupo 2 (artigos que associavam o uso do antimicrobiano a uma situação clínica e específica – www.periodicosapes.gov.br, <http://highwire.stanford.edu>, palavra-chave: antibiotic use). Caso o objetivo seja avaliar a epidemiologia da resistência bacteriana, a principal fonte de informação é o grupo 3 (artigos cujo foco era centrado

na resistência bacteriana – www.periodicoscapes.gov.br, palavra-chave: resistance antibiotic in hospital) (Quadro 5).

Quadro 4. Artigos de revisão sistemática do Cochrane
Autores Objetivos Número de estudos incluídos

Autores	Objetivos	Número de estudos incluídos	Conclusão
Paul et al. (2010)	Realizar uma revisão sistemática de estudos prospectivos relatando o efeito do tratamento empírico de antibiótico adequado em todas as causas de mortalidade entre os pacientes adultos internados com sepse	Foram incluídos 70 estudos.	O tratamento empírico inadequado de antibióticos está significativamente associado com a mortalidade em estudos prospectivos.
Mazaki et al. (2010)	Proporcionar uma meta-análise referente a colocação de stent pancreático para a prevenção de PEP e rever os acontecimentos imediatos adversos associados com a colocação de stent no pâncreas	8 estudos, envolvendo 680 pacientes, foram incluídos na meta-análise, 336 pacientes tiveram colocação de stent no pâncreas, e 344 pacientes formaram o grupo controle.	A meta-análise mostra que a colocação de stent após CPRE pancreático reduz o risco de PEP
Varadhan et al. (2010)	Comparar a segurança e a eficácia do tratamento antibiótico contra apendicectomia para o tratamento primário de apendicite aguda não complicada.	4 ensaios clínicos randomizados com um total de 900 pacientes.	Antibióticos são eficazes e seguros como principal tratamento para pacientes com apendicite aguda não complicada. O tratamento inicial com antibiótico merece consideração.

Legenda: PEP- pancreatite pós-CPRE; CPRE- ColangiopancreatografiaRetrograda Endoscópica.

Quadro 5. Comparação dos grupos de trabalhos

Tipo de grupos	Será que através da pesquisa de artigos científicos, o profissional da saúde consegue se orientar sobre o uso dos antimicrobianos?	Será que através do material publicado tem-se a noção de respeito bacteriana a determinado medicamento?	Será que as revistas científicas contém informações que podem ser aplicadas no dia-a-dia do profissional da saúde?
Grupo 1	Não respondeu ao questionamento	Não respondeu ao questionamento.	Estes trabalhos servem de referência para consumo global de antimicrobianos em hospital ou determinada clínica.
Grupo 2	Sim, porém dever ser analisado artigos randomizados duplo cego para o uso e estudos observacionais de coorte para RAM ↓ (www.periodicoscapes.gov.br) ↓ (trabalhos completos) ↓ Highwire ↓ "antibiotic use"	Não respondeu ao questionamento.	Sim, porém deve-se lembrar que estes artigos relatam resultados de um único estudo clínico.
Grupo 3	Não respondeu ao questionamento.	Responde ao questionamento. (www.periodicoscapes.gov.br) ↓ (trabalhos completos) ↓ highwire ↓ "antibiotic resistance in hospital"	Sim, deve-se lembrar que de acordo com as condições ambientais pode-se ter alterações no perfil de resistência bacteriana.
Grupo 4	Respondeu ao questionamento. (www.cochrane.bireme.br)	Não respondeu ao questionamento.	Em relação ao uso de medicamentos, este seria o "mais adequado", pois analisaram resultados de diferentes estudos clínicos, realizados por vários autores.

Para melhores informações sobre análise do consumo global sugere-se como referência o grupo 1 (artigos que quantificam, através do DDD e outros, o uso de antimicrobianos (www.periodicoscapes.gov.br, texto completo, <http://highwire.stanford.edu>, palavra-chave: DDD). Em síntese, saber elaborar a pergunta inicial facilita a obtenção de resultados em que se espera encontrar durante um levantamento bibliográfico.

CONCLUSÕES

A utilização de antimicrobianos assim como a resistência bacteriana entre diversos patógenos causadores de inúmeras infecções é mundialmente reconhecida como um problema de grande relevância, desta forma fez-se necessário demonstrar através de estudos o quanto é importante a determinação de cada patógeno frente a cada antimicrobiano, colaborando para o uso racional de antibióticos, na expectativa de, ao menos reduzir o aumento acelerado nos índices de resistência de microorganismos no âmbito hospitalar. Por ora, faz-se necessário a conscientização de profissionais de saúde para colaborarem com esta prática e proporcionarem para a redução da morbimortalidade de pacientes hospitalizados. Os grupos de artigos que responderam aos questionamentos iniciais sobre o uso e resistência bacteriana aos antimicrobianos foram: grupo 4 (artigos de

revisões sistemáticas: <http://www.cochrane.org/index.htm>, palavra-chave: antibiotic) e grupo 3 (artigos cujo foco era centrado na resistência bacteriana – www.periodicoscapes.gov.br, palavra-chave: resistance antibiotic in hospital).

REFERÊNCIAS

Amadeu AR de ORM, Sucupira JS, Jesus RMM de, Rocha, MLP. Urinary tract infection: frequency analyse and susceptibility profile of Escherichia coli. RBAC 41(4): 275-277, 2009.

Amato Neto V, Nicodemo AC, Lopes HV. Antibióticos na prática médica. São Paulo: Sarvier, 2007. 333 p. ilustr.

Cabrera AS, Sosa L, Arteta Z, Seija V, Mateos S, Perna A, Firpo M, Pereira G, Lombardo G, Añón X, Teliz M, Danese N, López M, Bueno J, Romero C, Rozada R, Antelo V, Quijano AL, OperD. Uso racional de antimicrobianos en el departamento de medicina interna de un hospital universitario: resultados de un experiencia piloto. Rev. Chil. Infect., 29 (1): 7-13, 2012.

Chabok A, Pahlman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. British Journal of Surgery, 99(4): 532-539, 2012.

Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP. Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey, PLoS ONE, 5(11): 1-8, 2010.

Fiol FD de S, Lopes LC, Toledo MI de, Barberato-Filho S. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 43(1): 68-72, 2010.

Fuchs SC & Fuchs FD. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 2, p. 8-21.

Guajardo-Lara CE, González-Martínez PM, Ayala-Gaytán JJ. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por Escherichia coli adquirida en la comunidad. Cuál antibiótico voy a usar? Salud Pública Méx., 51(2): 155-159, 2009.

Hazir T, Nisar YB, Abbasi S, Ashraf YP, Khurshid J, Tariq P, Asghar R, Murtaza A, Masood T, Maqbool S. Comparison of Oral Amoxicillin with Placebo for the Treatment of World Health Organization-Defined Nonsevere Pneumonia in Children Aged 2-59 Months: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Pakistan. Clin. Infect. Dis., 52(3): 293-300, 2011.

Kobayashi CCB, Sadoyama G, Vieira JDG. Determination of associated antimicrobial resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa in a public hospital in Goiânia, State of Goiás. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 42(4):404-410, 2009.

Mazaki T, Masuda H, Takayama T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 2(10): 842-852, 2010.

OMSadverte sobre doenças resistentes a medicamentos (2010). Disponível em: <http://unicrio.org.br/oms-adverte-sobre-doencas-resistentes-a-medicamentos/> Acesso em 21 de abril, 2012.

Onzi PS, Hoffman SP, Camargo AL. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2 (2): 20-25, 2011.

Pacheco AJ, Souza R de P, Prado, TC de M, Garcia JAD, Loyola, YC de S. Utilização de Antimicrobianos para o Tratamento de Infecções Respiratórias em Crianças Atendidas em uma Instituição de Saúde do Estado de Minas Gerais. *Rev. Ciências em Saúde*, 1(3): 1-8, 2011.

Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 54 (11): 4851-4863, 2010.

Rodrigues FA & Bertoldi AD. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciênc. & Saúde Coletiva*, 15(1): 1239-1247, 2010.

Sánchez JMP, Bouza JME, Benito FA, Quiroga SV, Sánchez EM. Consumo de antibióticos en la población general del área de Segovia durante el período 1999 a 2007. *Rev. Esp. Quimioter.*, 24(2): 99-106, 2011.

Santos EF & Lauria-Pires L. Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva. *Rev. Bras. Ter Intensiva*, 22 (2): 144-152, 2010.

Varadhan KK, Humes DJ, Neal KR, Lobo DN. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World Journal of Surgery* 34 (2): 199-209, 2010.

Villanueva JM, Araya, IC, Yanine NM. Profilaxis antimicrobiana de corta duración versus profilaxis antimicrobiana de larga duración em cirugía maxilofacial mayor limpia-contaminada. Un estudio de cohorte. *Rev. Chil. Infect.*, 29 (1): 14-18, 2012.

Wolf MS, Davis TC, Shrank W, Rapp DN, Bass PF, Connor UM, Clayman M, Parker RM. To err is human: patient misinterpretations of prescription drug label instructions. *Patient Educ. Couns.*, 67(3): 293-300, 2007.