

Edilson Floriano dos Santos¹, Liana Lauria-Pires²

Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva

Patterns of antibacterials use in intensive care units

1. Professor da Escola Superior de Ciências da Saúde da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde. Brasília (DF), Brasil.

2. Professora do Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília – UNB – Brasília (DF), Brasil.

Este trabalho é parte da tese de doutoramento no Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília – UNB – Brasília (DF), Brasil.

Os autores declaram não ter conflito de interesse.

Submetido em 26 de Janeiro de 2010
Aceito em 25 de Maio de 2010

Autor para correspondência:

Edilson Floriano dos Santos
Rua Joaquim Pinheiro, 55 - Bloco 2 - Apt. 303 - Jacarepaguá
CEP: 22743-660 Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
E-mail: edilson.floriano@gmail.com

RESUMO

Objetivo: conhecer e comparar os padrões de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva com base no sistema *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD).

Métodos: estudo de coorte, prospectivo, realizado em três unidades de terapia intensiva médico-cirúrgicas, duas localizadas em dois hospitais públicos e uma em hospital privado. Amostras aleatórias simples, independentes, dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva no período de 10/2004 a 09/2005 foram utilizadas. O consumo de antibacterianos foi avaliado com o sistema ATC/DDD. A quantidade utilizada de antibacteriano nas unidades de terapia intensiva, em gramas, foi transformada em dose diária definida (DDD). O número de DDD foi dividido pelo número de pacientes-dia e multiplicado por mil, compondo a densidade média de consumo por mil pacientes-dia (DDD₁₀₀₀).

Resultados: Hum mil setecentos e vinte e oito (1.728) pacientes-dia e 2.918,6 DDD foram analisados nas três unidades de terapia intensiva, correspondendo a densidade média de consumo de 1.689,0 DDD₁₀₀₀. A mediana do número

de DDD referente à utilização de antibacterianos nas unidades de terapia intensiva dos hospitais públicos foi significativamente maior ($p=0,002$) do que na unidade de terapia intensiva do hospital privado. Ao contrário, a densidade de consumo de antibacterianos na unidade de terapia intensiva do hospital privado (2.191,7 DDD₁₀₀₀) foi significativamente maior ($p<0,001$) do que nas unidades de terapia intensiva dos hospitais públicos (1.499,5 DDD₁₀₀₀). Os grupos de antibacterianos mais utilizados nas três unidades de terapia intensiva foram cefalosporinas de 3ª geração, penicilinas/inibidores de betalactamases, carbapenêmicos e fluorquinolonas.

Conclusão: os padrões de consumo de antibacterianos nas três unidades de terapia intensiva analisadas não foram uniformes. A unidade de terapia intensiva do hospital privado utilizou quantidade significativamente maior, em termos de densidade de consumo, do que as unidades de terapia intensiva dos hospitais públicos. Apesar disso, os grupos de antibacterianos mais utilizados nas três unidades de terapia intensiva foram semelhantes.

Descritores: Medidas em epidemiologia; Unidade de terapia intensiva; Agentes antibacterianos/administração & dosagem

INTRODUÇÃO

Com o agravamento do problema da resistência bacteriana e a perspectiva real da ausência de tratamento efetivo para infecções causadas por bactérias resistentes, instituições internacionais, governos e a sociedade civil têm se empenhado na busca de iniciativas para o combate ao surgimento e disseminação de germes resistentes.⁽¹⁻³⁾ Nas duas últimas décadas, várias ações têm sido colocadas em prática. Destacam-se

os monitoramentos da resistência bacteriana⁽⁴⁾ e do consumo de antibacterianos.^(2,5,6) O principal objetivo dessas ações é conhecer o padrão de resistência e de utilização de antibacterianos, respectivamente. A partir dessas informações, foi possível estabelecer parâmetros que servem de base para avaliação de medidas destinadas a conter o surgimento e a disseminação da resistência bacteriana e melhorar a utilização dos antibacterianos.

No Brasil as ações de monitoramento da resistência bacteriana são incipientes. Em relação ao consumo de antibacterianos, não temos notícia de iniciativas governamentais ou institucionais que se destinem a conhecer o padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (UTI) com base no sistema de classificação e mensuração de medicamentos *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD),⁽⁷⁾ recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para estudos com medicamentos.

O objetivo deste estudo foi conhecer e comparar os padrões de utilização de antibacterianos em unidades de tratamento intensivo gerais, não especializadas de Brasília – Distrito Federal (Brasil) com base no sistema ATC/DDD.

MÉTODOS

Estudo de coorte, prospectivo, realizado no período de 01 de Outubro de 2004 a 30 de Setembro de 2005. Foram selecionadas, por conveniência, três UTI para pacientes adultos, não especializadas – duas de hospitais públicos (Hospital Regional de Ceilândia – HRC e Hospital Regional de Taguatinga – HRT) e uma de hospital privado (Hospital Santa Luzia – HSL). Em cada um desses hospitais são admitidos cerca de 10 mil pacientes por ano e em nenhum deles é realizado transplante ou existe especialidade oncológica.

O parecer n° 046/2004, do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, aprovou a pesquisa em 31/08/2004. A assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensada.

Amostra

Em cada UTI os pacientes foram selecionados de forma aleatória e independente. Todos os pacientes admitidos nas unidades no período do estudo foram considerados para inclusão. As admissões consecutivas de um mesmo paciente foram computadas quando a saída e a nova admissão ocorreram em datas diferentes. Foram excluídos os pacientes com tempo de internação menor do que uma hora e aqueles com idade inferior a 18 anos. Cada paciente incluído na amostra foi acompanhado até a saída da UTI por alta, transferência ou óbito.

O consumo de antibacteriano serviu de base para o cál-

culo do tamanho da amostra. A partir dos relatórios sobre a liberação de antimicrobianos da farmácia do HRT, estimou-se a taxa média de consumo em dose diária definida. Utilizando-se a fórmula apropriada para calcular o tamanho de amostra para um estudo descritivo de uma variável contínua,⁽⁸⁾ considerando-se um intervalo de confiança de 95%, chegou-se ao número de 32 pacientes em cada UTI. Para os hospitais públicos, acrescentou-se 20% de possíveis perdas, chegando-se ao número de 40 pacientes. Devido ao maior número de admissões no hospital privado, triplicou-se o tamanho da amostra original, acrescentando-se 10% de possíveis perdas, chegando-se ao número de 100 pacientes.

Variáveis

Os pacientes internados nas UTI e incluídos nas amostras foram classificados de acordo com o motivo da admissão em clínicos ou cirúrgicos. Quando à admissão não havia relato de procedimento cirúrgico ou de intercorrência relacionada com a cirurgia, o paciente foi classificado como clínico. Caso contrário, o paciente foi classificado como cirúrgico.

Infecção hospitalar significou qualquer infecção adquirida após a admissão do paciente e que se manifestasse durante a internação ou mesmo após a alta, quando pudesse ser relacionado com a permanência no ambiente hospitalar ou com procedimentos realizados durante a internação. Para identificar a presença de infecção hospitalar foram utilizados os critérios dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁽⁹⁾ por intermédio da metodologia preconizada pelo sistema de vigilância do *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS).⁽¹⁰⁾ Todos os pacientes internados nas UTI foram monitorizados para a ocorrência de infecção do trato urinário, pneumonia e infecção da corrente sanguínea.

Para controlar as variações no estado clínico dos pacientes admitidos nas três UTI e incluídos nas amostras, aferiu-se a gravidade por intermédio do *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II).⁽¹¹⁾

Consumo de antibacterianos significou a quantidade do medicamento efetivamente utilizada pelo paciente enquanto permaneceu internado na UTI. Para aferir o consumo de antibacterianos utilizou-se o sistema de classificação e mensuração ATC/DDD, versão 2005.⁽⁷⁾ Segundo esse sistema, as drogas são divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou o sistema orgânico no qual atuam e com suas propriedades farmacológicas e terapêuticas. Os antibacterianos para uso sistêmico são classificados no código J01 da *Anatomical Therapeutic Chemical*, não estando incluídos os antimicóticos (J02), os medicamentos para uso específico na tuberculose (J04) e os antivirais (J05). A unidade de medida do sistema, a dose diária definida (DDD), é a dose média de manutenção, por dia, para uma determinada droga, usada de acordo com a

sua principal indicação em adultos.

O consumo de antibacteriano foi calculado de duas maneiras: por intermédio da DDD e da frequência de prescrição. Na primeira, a quantidade utilizada do antibacteriano, em gramas, foi dividida pela DDD correspondente. Em seguida, utilizou-se como denominador o número de pacientes-dia, obtendo-se a densidade ou taxa de consumo por pacientes-dia. A densidade de consumo foi multiplicada por mil, transformando-se em densidade ou taxa de consumo por mil pacientes-dia (DDD_{1000}). Para análise, os dados sobre o consumo de antibacterianos foram agregados por antibacterianos específicos e por UTI, de maneira que pudessem ser comparados com os principais estudos publicados. A segunda maneira de calcular o consumo de antibacteriano foi por meio da frequência de prescrição. Para isso, contou-se o número de pacientes para os quais um determinado antibacteriano foi prescrito, relacionando-o ao número total de pacientes com prescrição de antibacterianos por UTI. O resultado foi expresso em número absoluto e em porcentagem.

Procedimentos para coleta de dados

O pesquisador principal visitou as UTI regularmente. Nos hospitais públicos, a visita ocorreu sempre nas primeiras 24 horas de cada admissão de paciente incluído na amostra. A partir da avaliação do paciente e das anotações do prontuário a admissão foi classificada em clínica ou cirúrgica e foi calculado o escore de gravidade (APACHE II). Durante a permanência do paciente na UTI, as anotações do prontuário eram avaliadas para verificar, na eventualidade da prescrição de antibacteriano, se o mesmo havia sido administrado, a dosagem, a via e a frequência. No hospital privado, a visita foi realizada semanalmente. A classificação da admissão, o cálculo do escore de gravidade (APACHE II) e os dados referentes ao consumo de antibacterianos foram obtidos a partir do sistema informatizado da unidade.

As informações de cada paciente referentes à gravidade e ao consumo de antibacterianos foram transcritas em formulários padronizados, específicos para a pesquisa. Já os dados secundários foram obtidos por meio dos relatórios sobre os indicadores de infecção hospitalar dos serviços de controle de infecção hospitalar de cada instituição e dos relatórios sobre a sensibilidade bacteriana aos antibacterianos fornecidos pelos laboratórios de microbiologia dos hospitais.

Durante o período do estudo, a única medida de controle de uso de antibacteriano efetivamente existente nas instituições avaliadas era o formulário com as drogas disponíveis. Não existia programa de educação permanente, restrição de uso de antibacterianos, rotina para terapêutica empírica das principais infecções ou apoio do médico infectologista ao processo de decisão sobre a terapêutica antibacteriana.

Estatística

Para análise de variáveis contínuas com distribuição normal foram utilizados dois testes: a análise de variância (ANOVA); e o teste t para amostras independentes. A análise de variância foi realizada após avaliação da homogeneidade da distribuição dos dados em torno da média por meio do teste de Barlett. Para variáveis contínuas com distribuição não-normal foram utilizados testes não-paramétricos (análise de Kruskal-Wallis). A comparação de proporções foi realizada por meio do teste χ^2 . Considerou-se o nível de significância de 5%. Os dados foram armazenados e analisados com o auxílio dos programas de computador EPI INFO 3.3.2 (CDC, 2005), WINPEPI e WHONET 5.4 (WHO, 2007).

RESULTADOS

No período de estudo foram admitidos nas UTI do HRC, HRT e HSL, respectivamente, 173, 115 e 1.069 pacientes. Dessas populações foram sorteados os candidatos à inclusão na amostra. Como o número de admissões no HRC e no HSL foi ultrapassado antes do período previsto para o final da pesquisa, foram sorteados novos pacientes. Com isso, houve aumento no tamanho das amostras inicialmente previstas para esses hospitais.

Na UTI do HRC, 58 pacientes foram sorteados para a amostra e ocorreram quatro (6,9%) exclusões: um paciente com tempo de internação menor que uma hora e três com idade inferior aos 18 anos. Com isso, 54 pacientes compuseram a amostra. No HRT, os 40 pacientes sorteados para amostra foram incluídos – não houve exclusão. No HSL, houve o sorteio de 115 pacientes para amostra e ocorreram 12 (10,4%) exclusões: em dez pacientes o escore do APACHE II não foi calculado e dois pacientes foram admitidos na UTI neurológica. Restaram 103 pacientes na amostra.

Nos aspectos gerais, os pacientes das três UTI não diferiram significativamente em relação à idade, ao sexo e às taxas de infecção urinária e de pneumonia, mas houve diferença significativa nos demais aspectos: proporção de pacientes clínicos, procedência dos pacientes, escore de gravidade, taxa de infecção da corrente sanguínea, proporção de pacientes que utilizaram antibacterianos, permanência hospitalar e mortalidade (Tabela 1).

Padrão de consumo de antibacterianos

Um total de 1.728 pacientes-dia e de 2.918,6 DDD foi analisado nas três UTI consideradas em conjunto, correspondendo a uma densidade média de consumo de antibacteriano de 1.689,0 DDD_{1000} .

A mediana do número total de DDD foi significativa-

mente diferente entre as UTI, sendo maior nas UTI dos hospitais públicos. Ao contrário, a densidade média de consumo de antibacteriano foi significativamente maior na UTI do hospital privado (Tabela 1).

Os grupos de antibacterianos cujo consumo representou 90% do total da quantidade utilizada nas três UTI, em DDD₁₀₀₀, aparecem listados na tabela 2. Os grupos de antibacterianos mais utilizados nas três UTI, segundo a densidade média de consumo, foram semelhantes e caracterizados principalmente por serem drogas de lançamento mais recente (penicilinas/inibidores de betalactamases, por exemplo), com ampla atividade antibacteriana (cefalosporinas de 3ª geração e carbapenêmicos, por exemplo) e direcionadas para germes resistentes (carbapenêmicos e glicopeptídeos, por exemplo).

Apesar dessa similaridade, a quantidade utilizada de cada um desses grupos de antibacterianos não foi uniforme entre as UTI e de certo modo refletiu as características dos pacientes em termos de procedência, de gravidade e da maior frequência de isolamento de bactérias Gram-negativas nas culturas realizadas em pacientes das unidades no período do estudo (dados não mostrados). Por exemplo, a densidade média de consumo do grupo das penicilinas/inibidores de beta-

lactamases foi significativamente maior na UTI do hospital privado do que nas UTI dos hospitais públicos ($p < 0,001$). As cefalosporinas de 3ª geração e as fluorquinolonas foram consumidas em intensidade significativamente maior ($p < 0,001$) no HRC e HSL, respectivamente. Por outro lado, o grupo dos carbapenêmicos, consumidos em maior intensidade nas UTI dos hospitais públicos, não apresentou diferença na densidade média de consumo entre essas duas UTI ($p = 0,828$), embora tenha sido superior a quantidade utilizada na UTI do hospital privado ($p = 0,002$).

Mesmo não aparecendo nas primeiras posições entre os grupos de antibacterianos mais consumidos, o grupo dos aminoglicosídeos teve média de consumo destacada no HRC e HSL. O mesmo aconteceu com o grupo das lincosamidas no HRC e HRT e com a combinação sulfametoxazol/trimetoprim no HRC e HSL (Tabela 2). A utilização desses dois últimos grupos de antibacterianos esteve relacionada, provavelmente, com a internação de pacientes portadores de infecção intra-abdominal e infecções oportunistas associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida, respectivamente. Também tiveram destaque, em termos de densidade média de consumo, o grupo dos glicopeptídeos no HRT

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes segundo o local de internação

Características gerais	HRC (N = 54)	HRT (N = 40)	HSL (N = 103)	Valor de p
Idade (anos)	53,0±19,4	47,7±20,4	56,2±19,0	0,063
Sexo masculino	29 (53,7)	19 (47,5)	55 (53,4)	0,794
Paciente clínico	36 (66,7)	29 (72,5)	53 (51,5)	0,035
Procedência				
Centro cirúrgico	6 (11,1)	9 (22,5)	48 (46,6)	
Emergência	16 (29,6)	10 (25,0)	23 (22,3)	
Enfermaria/Apartamento	7 (13,0)	8 (20,0)	13 (12,6)	<0,001
Externo	25 (46,3)	13 (32,5)	11(10,7)	
Hemodinâmica	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (7,8)	
Escore gravidade (APACHE II)	17,0	14,0	8,0	<0,001
Taxa de infecção urinária/sonda vesical de demora*	3,43±5,35	8,39±6,85	5,23±3,39	0,099
Taxa de pneumonia/ventilação mecânica*	10,26±4,03	13,97±10,47	14,62±5,19	0,312
Taxa de infecção da corrente sanguínea/cateter venoso central*	2,83±4,56	12,13±5,73	3,27±2,66	<0,001
Antibacterianos	44 (81,5)	34 (85,0)	69 (67,0)	0,034
Permanência (dias)	5,0	6,0	2,0	<0,001
Mortalidade	22 (40,7)	15 (37,5)	8 (7,8)	<0,001
Consumo de antibacterianos em número de DDD	5,3 (1,0-16,4)	7,3 (2,0-35,1)	2,3 (0,0-6,0)	0,002
Densidade de consumo de antibacterianos	1.661,2 (500,0-1864,6)	1.383,3 (531,3-2000,0)	2.191,7 (0,0-2698,6)	<0,001

HRC - Hospital Regional de Ceilândia; HRT - Hospital Regional de Taguatinga; HSL - Hospital Santa Luzia; APACHE – *Acute Physiological Chronic Health Evaluation*; DDD – dose diária definida. Resultados expressos em média ± desvio padrão, mediana (percentil 25-75%) ou número (%). Teste de ANOVA (dados paramétricos) ou Kruskal-Wallis (dados não-paramétrico). *Cálculo da taxa de incidência de infecção associada à utilização de procedimento de risco. Onde: Taxa = (NIH/Pdia) x 1000 Taxa = taxa de incidência de infecção (infecção urinária, infecção da corrente sanguínea, pneumonia) associada à utilização de procedimento de risco (sonda vesical de demora, cateter vascular central, ventilação mecânica). NIH = número de infecção hospitalar específica (infecção urinária, infecção da corrente sanguínea, pneumonia). Pdia = número de procedimentos (sonda vesical de demora, cateter vascular central, ventilador mecânica)-dia.

Tabela 2 - Densidade média de consumo e frequência de prescrição por grupo de antibacterianos, distribuído por hospitais

Grupos de antimicrobianos*	Densidade média de consumo ^a			Frequência de prescrição ^b		
	HRC	HRT	HSL	HRC	HRT	HSL
Penicilinas/inibidores beta-lactamase	350,7	304,4	694,9	8 (7,7)	9 (9,4)	20 (16,7)
Cefalosporinas 3 ^a geração ^c	435,2	264,4	219,9	24 (23,1)	19 (19,8)	18 (15,0)
Carbapenêmicos	250,1	256,9	175,1	20 (19,2)	16 (16,7)	6 (5,0)
Aminoglicosídeos	123,8	66,0	190,3	8 (7,7)	6 (6,3)	8 (6,7)
Glicopeptídeos	59,1	198,0	120,5	4 (3,9)	13 (13,5)	9 (7,5)
Fluorquinolonas	65,9	43,6	200,4	5 (4,8)	7 (7,3)	14 (11,7)
Lincosamidas	167,1	108,6	33,2	12 (11,5)	8 (8,3)	3 (2,5)
Sulfametoxazol/trimetoprim	78,1	2,7	184,4	4 (3,9)	1 (1,0)	1 (0,8)
Cefalosporinas 1 ^a geração	9,5	9,9	113,5	4 (3,9)	3 (3,1)	21 (17,5)
Outros ^d	121,7	128,8	259,5	15 (14,4)	11 (11,5)	19 (15,9)
Total de prescrições	-	-	-	104 (100,0)	96 (100,0)	120 (100,0)

HRC- Hospital Regional de Ceilândia, HRT - Hospital Regional de Taguatinga, HSL - Hospital Santa Luzia. Resultados expressos em número (percentual); *Conforme o sistema de classificação e mensuração de medicamentos "Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose" (ATC/DDD); ^aRefere-se à média da densidade de consumo de cada grupo de antibacterianos. Seu cálculo é realizado por paciente. É o resultado da divisão do número total de doses diárias definidas de cada grupo de antibacterianos pelo tempo de internação do paciente, multiplicado por mil; ^bRefere-se ao número de vezes que o grupo de antibacteriano foi prescrito e sua relação com o total de prescrições; ^cComo cefalosporinas de terceira geração foram incluídos cefepime, ceftazidime e ceftriaxona, antibacterianos disponíveis nos três hospitais; ^dOutros inclui os seguintes grupos de antibacterianos: penicilinas sensíveis e resistentes às beta-lactamase (inclui as isoxazolilpenicilinas), cefalosporinas 2^a geração, aztreonam, macrolídeos, imidazólicos, oxazolidinona e polimixina.

e HSL, e o grupo das cefalosporinas de primeira geração no HSL (Tabela 2). No caso dos glicopeptídeos, o uso pode ter sido relacionado à maior frequência de infecção da corrente sanguínea no HRT e de isolamento de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina no HSL (dados não mostrados). Quanto às cefalosporinas de 1^a geração, o consumo foi, provavelmente, relacionado à frequência de cirurgias eletivas realizadas no hospital (dados não mostrados).

A análise da frequência de prescrição dos grupos de antibacterianos mostrou importantes diferenças quando comparada à densidade média de consumo (Tabela 2). Por exemplo, o grupo das penicilinas/inibidores de betalactamases, o mais consumido no HRT e HSL segundo a densidade média de consumo, aparece na segunda posição no hospital privado quando se avalia o número de prescrição; o grupo das cefalosporinas de primeira geração ocupou a oitava posição no hospital privado quando a avaliação considerou a densidade média de consumo. No entanto, quando foi avaliado o número de prescrição, ocupou a primeira posição; o grupo das lincosamidas, grupo colocado na quarta posição no HRC, segundo a densidade média de consumo, ocupou a terceira posição de acordo com o número de prescrição (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os padrões de consumo de antibacterianos nas três UTI analisadas não foram uniformes. Apesar disso, os

grupos de antibacterianos mais utilizados nas três UTI foram semelhantes.

Padrão de consumo de antibacterianos

Os nossos resultados confirmaram os achados de dois estudos recentes, realizados de maneira independente, que envolveram duas das três UTI analisadas na atual pesquisa. O primeiro estudo foi realizado no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2004 na UTI adulto do Hospital Regional de Taguatinga (HRT) e utilizou dados dos prontuários de uma amostra de pacientes internados.⁽¹²⁾ A densidade média de consumo de antibacterianos (1487,1 DDD₁₀₀₀) foi semelhante à encontrada na pesquisa atual para a UTI do HRT (1383,3 DDD₁₀₀₀) (Tabela 1). Em relação aos grupos de antibacterianos mais consumidos, houve mudança. O grupo das cefalosporinas de 3^a geração, mais consumidos no estudo anterior, cedeu lugar ao grupo das penicilinas/inibidores de betalactamases na atual pesquisa. Ressalta-se, no entanto, que esse último grupo de antibacterianos foi disponibilizado nas instituições públicas a partir de 2003, possibilitando a sua ampla utilização.

O segundo estudo foi realizado na UTI do Hospital Santa Luzia (HSL).⁽¹³⁾ Foram utilizados dados da farmácia hospitalar sobre os antibacterianos dispensados para todos os pacientes internados na UTI geral. A densidade média de consumo de antibacterianos dispensados foi 1918,5 DDD₁₀₀₀, valor próximo ao encontrado na pesquisa atual (2191,7 DDD₁₀₀₀).

(Tabela 1). Não houve mudança em relação aos grupos de antibacterianos mais consumidos.

Comparação do padrão de consumo de antibacterianos entre as UTI

Ao considerarmos a gravidade dos pacientes nas UTI dos hospitais públicos em relação à UTI do hospital privado, seria esperado maior consumo de antibacteriano nos hospitais públicos, conforme ocorreu com a expressão da quantidade de consumo de antibacterianos em DDD (Tabela 1). Em contraposição, a expressão do consumo em termos de densidade média evidenciou maior utilização de antibacterianos na UTI do hospital privado (Tabela 1). Este último resultado, a maior densidade média de consumo dos antibacterianos na UTI do hospital privado, 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;⁽¹⁴⁾ e a utilização do número de pacientes-dia como denominador para calcular a densidade ou taxa de consumo de antibacteriano.

Em relação ao primeiro fator, a frequência de prescrição, a UTI do hospital privado apresentou diferenças importantes em relação às UTI dos hospitais públicos. Por exemplo, a prescrição de antibacterianos do grupo das penicilinas/inibidores de beta-lactamase foi duas vezes maior na UTI do hospital privado do que nas UTI dos hospitais públicos (Tabela 2). Associada à diferença na frequência de prescrição de antibacterianos, algumas características da unidade de medida empregada no estudo (DDD), o segundo fator apontado no parágrafo anterior, podem justificar a maior densidade de consumo na UTI do hospital privado. A DDD é uma unidade técnica de medida que possibilita estimar o consumo, independente da forma de apresentação e do preço do medicamento. No entanto, não reflete, necessariamente, a dose utilizada.⁽¹⁴⁾ Por outro lado, A DDD apresenta algumas desvantagens, como por exemplo, não traduzir o uso de medicamentos em pediatria, em pacientes com insuficiência renal, bem como, o emprego profilático dos antibacterianos.⁽¹⁵⁾ Além disso, para determinadas classes de antibacterianos, há diferença importante entre a dose diária definida e a dose diária prescrita que pode superestimar a quantidade de antibacteriano utilizada.⁽¹⁴⁾ Por exemplo, na UTI do hospital privado a densidade média de consumo das penicilinas/inibidores de betalactamases foi significativamente maior do que nas UTI dos hospitais públicos (Tabela 2). A ampicilina/sulbactam foi o antibacteriano mais utilizado, notadamente na UTI do hospital privado (dado não mostrado). A DDD da associação ampicilina/sulbactam é 2g/dia. Este medicamento foi utilizado na dose diária de 12 g/dia – seis vezes maior do que a DDD.⁽¹⁴⁾ Desse modo, com a maior frequência de uso

de ampicilina/sulbactam, a densidade média de consumo de antibacterianos foi superestimada naquela instituição (Tabela 1) justificando, pelo menos em parte, a maior densidade de consumo da UTI do hospital privado.

Somando-se aos dois fatores apontados acima para justificar o encontro de maior densidade média de consumo dos antibacterianos na UTI do hospital privado temos o tipo de denominador empregado para medir o consumo de antibacterianos. Acredita-se que expressar o consumo de antibacterianos por intermédio do número de DDD por pacientes-dia (ou leitos-dia) permita comparar a utilização desses medicamentos entre instituições, independente das diferenças na composição do formulário, da potência do antibiótico e do censo hospitalar. No entanto, essa medida de consumo pode sofrer influência do tipo de denominador utilizado. Quando o tempo de permanência das instituições for significativamente diferente (Tabela 1), aquela com menor tempo de permanência terá a medida de consumo superestimada, conforme ocorreu no presente estudo.⁽¹⁶⁾

Aspectos relacionados ao ambiente próprio das UTI e questões de gerenciamento técnico das unidades analisadas podem ter contribuído para a semelhança nos grupos de antibacterianos mais utilizados nas três UTI. Dentre os primeiros, a gravidade dos pacientes e a necessidade de iniciar terapêutica efetiva para diminuir o risco de morte, a frequência de resistência bacteriana e o número relativamente restrito de antibacterianos efetivos contra os microrganismos resistentes deixam poucas opções para a terapêutica inicial das infecções.⁽¹⁷⁾ No caso das bactérias Gram-negativas, os microrganismos isolados com maior frequência nas três UTI analisadas no período de estudo (dados não mostrados), restam-nos os carbapenêmicos, as cefalosporinas de 3ª geração e as fluorquinolonas. Enquanto para as bactérias Gram-positivas, restam-nos os glicopeptídeos e mais recentemente as oxazolidinonas. Com relação ao gerenciamento técnico, as dificuldades para implantação e manutenção de uma política plena e efetiva de controle do uso de antibacterianos, em conformidade com a recomendação da literatura,⁽¹⁸⁾ podem contribuir para a semelhança na utilização dos grupos de antibacterianos entre as UTI.⁽¹⁹⁾

Comparação do padrão de consumo de antibacterianos com a literatura

Os estudos sobre o consumo de antibacterianos em UTI, utilizando o sistema ATC/DDD, são relativamente recentes e surgiram na década passada. As principais publicações em inglês se concentram na Europa (Suécia e Alemanha) e nos Estados Unidos da América. A comparação dos resultados desses estudos com a nossa pesquisa tem algumas limitações porque são realizados em nações desenvolvidas que mantêm programas para o combate à resistência bacteriana. Além dis-

so, as instituições aderem ao programa de forma voluntária e a maioria dos hospitais é de grande porte e está vinculado à universidade. Outro aspecto que pode limitar a comparação é a época em que foi realizado o estudo, pois o padrão de consumo de antibacterianos se modifica com o correr do tempo.

Os valores da média e da mediana da densidade de consumo de antibacterianos nas três UTI analisadas ficaram acima daqueles encontrados em UTI de hospitais locais, de condados e regionais na Suécia (983 DDD₁₀₀₀ a 1541 DDD₁₀₀₀),^(6,20) e de UTI interdisciplinares na Alemanha (1093 DDD₁₀₀₀ a 1338,3 DDD₁₀₀₀).^(21,22)

Nos estudos suecos, onde é relativamente raro o isolamento de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, as cefalosporinas de 2ª. geração, as isoxazolilpenicilinas e os carbapenêmicos foram os grupos de antibacterianos mais utilizados.^(6,20) Na Alemanha, a partir da última publicação do projeto SARI (*Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care*), verifica-se que os grupos de antibacterianos mais utilizados em 14 UTI interdisciplinares foram as penicilinas/inibidores de betalactamases, as cefalosporinas de 2ª geração e as quinolonas.⁽²²⁾ Nos Estados Unidos da América, os grupos de antibacterianos mais utilizados em 61 UTI médico-cirúrgicas foram as fluorquinolonas, o grupo ampicilina (que inclui as aminopenicilinas associadas ou não aos inibidores de betalactamases e exclui as penicilinas anti-pseudomonas associadas ou não aos inibidores de betalactamases) e as cefalosporinas de 3ª geração.⁽²³⁾

Os grupos de antibacterianos mais utilizados nas UTI analisadas em nosso estudo se diferenciam em graus variados dos grupos de antibacterianos mais utilizados em UTI suecas, alemãs e estadunidenses. Quando comparadas às UTI suecas, os pacientes das UTI avaliadas em nosso estudo utilizaram grupos de antibacterianos de maior espectro de atividade, favorecendo a seleção de germes resistentes. Em relação às UTI alemãs, os antibacterianos mais utilizados em nossas UTI não incluíram o grupo das cefalosporinas de 2ª geração. E com relação às UTI estadunidenses, não há diferença substancial quando comparado os grupos de antibacterianos mais utilizados com as três UTI avaliadas em nosso estudo.

Publicações de outros países, como Dinamarca,⁽²⁴⁾ Suíça,⁽²⁵⁾ Itália⁽²⁶⁾ e Israel⁽²⁷⁾ avaliaram o consumo de antibacterianos em UTI. No entanto, não especificaram ou não incluíram UTI gerais, médico-cirúrgicas ou interdisciplinares, tornando a comparação dos resultados menos consistente e difícil de ser realizada.

Limitações do estudo

As principais limitações do estudo foram o número reduzido de UTI e a escolha por conveniência dessas unidades, o que diminui a capacidade de generalização dos resultados.

Outra limitação refere-se à utilização da DDD como a principal unidade de medida para quantificar a utilização de antibacterianos. Por exemplo, em pacientes internados em UTI, em geral mais graves do que pacientes internados em outros setores do hospital, alguns antibacterianos podem ser utilizados em doses diárias não refletidas pela DDD, resultando em estimativas distorcidas da quantidade consumida.

CONCLUSÃO

Os padrões de consumo de antibacterianos nas três UTI analisadas nesse estudo 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. Apesar disso, os grupos de antibacterianos mais utilizados nas três UTI foram semelhantes e se caracterizaram por serem drogas de lançamento mais recente, com ampla atividade antibacteriana e direcionada para germes resistentes.

Em relação aos padrões internacionais, as UTI analisadas em nossa pesquisa utilizaram mais antibacterianos, segundo a densidade média de consumo. Os grupos de antibacterianos mais utilizados em nossas UTI se diferenciaram de maneira mais acentuada daqueles utilizados nas UTI suecas que são, em geral, de espectro estreito. As diferenças foram menores em relação às UTI alemãs e houve semelhança com os grupos de antibacterianos mais utilizados nas UTI americanas.

ABSTRACT

Objective: To know and compare the patterns of antimicrobials use in intensive care units (ICUs) based on the Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) system.

Methods: a prospective cohort study was conducted in three medical-surgical intensive care units, two of them in public hospitals and one in a private hospital. Simple random, independent samples of patients admitted from 10/2004 to 09/2005 to the selected intensive care units were used. The antibiotics use was assessed using the ATC/DDD system. The amount of antibacterials used in each intensive care unit, in grams, was transformed in daily defined dose (DDD). The number of DDDs was divided by the number of patient-days, multiplied by one thousand, to obtain the average density of consumption (DC) per thousand patient-days (DDD₁₀₀₀).

Results: 1,728 patients-days and 2,918.6 DDDs were examined in the three intensive care units, corresponding to an average density of consumption of 1,689.0 DDD₁₀₀₀. The median number of DDDs of antibiotics use in the public hospitals' intensive care units was significantly higher (p=0.002) versus the private hospital's intensive care unit. The consumption of antibiotics in

the private hospital's intensive care unit (DC=2,191.7 DDD₁₀₀₀) was significantly higher ($p<0.001$) versus the intensive care units of public hospitals (1,499.5 DDD₁₀₀₀). The most used antibiotics groups in the three intensive care units were 3rd generation cephalosporins, penicillins/betalactamases inhibitors, carbapenems and fluorquinolones.

Conclusion: The pattern of antibiotics use in the three exa-

mined intensive care units was not uniform. The private hospital's intensive care unit used a significantly larger amount versus the public hospitals' intensive care units. Nevertheless, the most used antibiotics groups were similar in the three intensive care units.

Keywords: Epidemiologic measurements; Intensive care units; Anti-bacterial agents/ administration & dosage

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance [Internet]. Switzerland: WHO; 2001. [cited 2010 May 29]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en
- Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). *Infection*. 2003;31(4):208-15.
- Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG; Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):657-68. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 1;42(7):1065.
- Monnet DL. Toward multinational antimicrobial resistance surveillance systems in Europe. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;15(2):91-101.
- Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis*. 1999;29(2):245-52.
- Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Hoffman M, Isaksson B, Kahlmeter G, Lindgren S, Nilsson L, Olsson-Liljequist B, Hanberger H; Icustrama Study Group. Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(9):1075-817. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs). Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2005.
- Browner WS, Newman TB, Cummings SR, Hulley SB. Estimando o tamanho de amostra e o poder estatístico: pontos básicos. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB, editors. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 83-110.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40. Erratum in: *Am J Infect Control*. 1988;16(4):177.
- Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control*. 1991;19(1):19-35.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
- Carneiro JCO. Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral: correlação com a resistência bacteriana [dissertação]. Brasília: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília; 2006.
- dos Santos EF, Lauria-Pires L, Pereira MG, Silva AE, Rodrigues IP, Maia MO. Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(3):355-9.
- Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(5):585-91.
- Natsch S, Hekster YA, de Jong R, 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;17(1):20-4.
- Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection*. 2008;36(6):549-59.
- Richards GA. The therapeutic challenge of Gram-negative sepsis: prolonging the lifespan of a scarce resource. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Suppl 6:18-22.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-77.
- Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recom-

- mendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(4):256-9.
20. Hanberger H, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Lindgren S, Nilsson LE, Olsson-Liljequist B, Walther S; ICU-STRAMA Study Group. High antibiotic susceptibility among bacterial pathogens in Swedish ICUs. Report from a nation-wide surveillance program using TA90 as a novel index of susceptibility. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(1):24-30.
 21. Kern WV, de With K, Steib-Bauert M, Fellhauer M, Planegger A, Probst W; MABUSE-INTERREGIO-II Project Team. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002. *Infection*. 2005;33(5-6):333-9.
 22. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection*. 2006;34(6):303-9.
 23. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470-85.
 24. Petersen IS, Hesselbjerg L, Jorgensen L, Renstrup J, Barnung S, Schierbeck J, Jepsen OB. High antibiotic consumption in Danish intensive care units? *APMIS*. 1999;107(11):989-96.
 25. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11-12):843-50.
 26. Porretta A, Giuliani L, Vegni FE, Larosa M, Privitera G; INF-NOS Study Group. Prevalence and patterns of antibiotic prescribing in Italian hospitals. *Infection*. 2003;31 Suppl 2:16-21.
 27. Kitzes-Cohen R, Koos D, Levy M. Patterns of systemic antibiotic use in a tertiary hospital in Israel in the years 1998-2000. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(4):246-52.