AVALIAÇÃO DA TENDÊNCIA TEMPORAL DA RESISTÊNCIA BACTERIANA EM ISOLADOS DE *Staphylococcus* SPP.

Juliana Faria de Carvalho Gardelli¹; Josmar Mazucheli²; Maria Cristina Bronharo Tognim³; Isabele Picada Emanuelli⁴

¹Mestre pelo Programa de Pós Graduação em Bioestatística da Universidade Estadual de Maringá, UEM, Maringá, Brasil; (julianagardelli@hotmail.com)

²Docente do Programa de Pós Graduação em Bioestatística da Universidade Estadual de Maringá, UEM, Maringá, Brasil;

³Docente do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, UEM, Maringá, Brasil

⁴Docente do Centro Universitário de Maringá, UniCesumar, Maringá, Brasil; Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação/ICETI Maringá, Brasil.

Recebido em: 06/04/2018 – Aprovado em: 10/06/2018 – Publicado em: 20/06/2018
DOI: 10.18677/EnciBio_2018A86

RESUMO

A concentração inibitória mínima é a menor concentração de um antimicrobiano capaz de inibir o crescimento visível de um micro-organismo. Esta pode ser tratada em sua escala original ou como resultados binários, após a dicotomização baseada em valores de corte epidemiológico. Estes resultados binários determinam se um isolado é “resistente” ou “suscetível” a um determinado antimicrobiano. A proposta deste trabalho foi avaliar a tendência temporal na resistência bacteriana para dados de concentração inibitória mínima dicotomizados. Foram utilizados resultados de testes de suscetibilidade antimicrobiana em combinações bactéria/agentes antimicrobianos, reportados como a proporção de isolados resistentes por combinação. Os pontos de corte epidemiológicos utilizados, foram os determinados pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute*. As tendências temporais na resistência da bactéria *Staphylococcus* spp., obtidas de isolados coletados no Hospital Universitário de Maringá, entre os anos de 2011 e 2016, foram verificadas utilizando o teste de Cochran-Armitage e Regressão Logística. As análises evidenciaram uma diminuição significativa na tendência da resistência bacteriana para os antimicrobianos Clindamicina, Oxacilina, Rifampicina e Tetraciclina. E ainda foi possível observar que o uso de um modelo de Regressão Logística é mais indicado neste tipo de análise, pois fornece informações adicionais sobre a tendência temporal.

PALAVRAS-CHAVE: Concentração Inibitória Mínima; Regressão Logística; Teste de Cochran-Armitage.

EVALUATION OF THE TEMPORAL TRENDS OF BACTERIAL RESISTANCE IN ISOLATES OF *Staphylococcus* SPP.

ABSTRACT

The minimum inhibitory concentration is the lowest concentration of an antimicrobial capable of inhibiting the visible growth of the microorganism. This can be treated in

its original quantitative scale or as binary results, after dichotomization based on epidemiological cut-off values. These binary results determine whether an isolate is "resistant" or "susceptible" to a given antimicrobial. The purpose of this work is to evaluate the temporal trend in bacterial resistance for dichotomized minimum inhibitory concentration data. Results of antimicrobial susceptibility tests were used in combinations of bacteria / antimicrobial agents, reported as the proportion of resistant isolates by combination. The epidemiological cut-off points were those determined by the Clinical & Laboratory Standards Institute. The temporal trends in resistance of *Staphylococcus* spp. Bacteria obtained from isolates collected at the University Hospital of Maringá between 2011 and 2016 were verified using the Cochran-Armitage test and Logistic Regression. The analyzes showed a significant decrease in the tendency of bacterial resistance to antimicrobials Clindamycin, Oxacillin, Rifampicin and Tetracycline. It was also possible to observe that the use of a Logistic Regression model is more indicated in this type of analysis since it provides additional information about the temporal trend.

KEYWORDS: Minimum Inhibitory Concentration; Cochran-Armitage Trend Test; Logistic Regression.

INTRODUÇÃO

A descoberta e o uso clínico de muitos antibióticos conhecidos têm sido concomitantes ao surgimento de bactérias resistentes (MADIGAN et al., 2003). Estes mutantes resistentes associados à grande capacidade de recombinação da bactéria tem levado ao surgimento de bactérias multirresistentes, que segundo de Carvalho et al. (2015), são as responsáveis pela alta incidência de IRAS (Infecções Relacionadas ao Serviço de Saúde). Jaspers et al. (2013) afirmam que as bactérias multirresistentes são um dos principais fardos da saúde pública das últimas décadas, e por isso, é extremamente importante estudar e monitorar o surgimento de isolados com suscetibilidade reduzida.

O monitoramento da resistência antimicrobiana é um processo de coleta, análise e relato de dados, específico e contínuo, que, entre outros, visa identificar tendências temporais na ocorrência de resistência a antimicrobianos (AERTS et al., 2011). De acordo com estes autores, o objetivo mais geral da análise de tendências da resistência antimicrobiana é verificar se o nível de resistência aumenta ou diminui ao longo do tempo. E ainda, se tiver aumentado ou diminuído, com que rapidez ou lentidão isto ocorreu.

Os testes de suscetibilidade *in vitro* são utilizados para determinar as concentrações de um agente antimicrobiano que impede o crescimento das bactérias de interesse (CORTINHAS et al., 2013). A avaliação correta das suscetibilidades bacterianas a antibióticos é necessária para uma terapêutica empírica ou dirigida adequada (FERREIRA, 2014). Cortinhas et al. (2013) afirmam que a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) é uma importante ferramenta para estudar e comparar a suscetibilidade antimicrobiana de micro-organismos contra novas drogas e para monitorar mudanças na resistência ao longo do tempo.

Ferreira (2014) afirma que a realização de testes de suscetibilidade aos antimicrobianos é tarefa diária nos laboratórios clínicos mundiais de microbiologia. De acordo com esta autora, tradicionalmente as bases clínicas para os TSAs categorizam a possibilidade de sucesso clínico em suscetível (S), intermediário (I) e resistente (R). No entanto, segundo Hombach et al. (2011) os critérios clínicos de interpretação podem variar de acordo com o órgão seguido: CLSI, EUCAST ou

comitês nacionais. No presente estudo, os critérios de interpretações adotados são os fornecidos pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2017). Este órgão publica anualmente um documento atualizado com os valores de CIM que devem ser adotados como pontos de corte (*breakpoints*) para todas as bactérias.

Os critérios interpretativos determinados pelo CLSI (2017) são os valores da CIM utilizados para indicar os pontos de interrupção. Os suscetíveis (S) são os isolados inibidos pelas concentrações das dosagens recomendadas do agente antimicrobiano, para tratar o local da infecção, resultando em eficácia clínica provável. Os intermediários (I) incluem isolados cujas CIMs do agente antimicrobiano apresentam taxas de resposta menores do que para os isolados suscetíveis, no sangue e nos tecidos, mas em locais onde os fármacos são fisiologicamente concentrados (por exemplo, quinolonas e β -lactâmicos na urina) apresentam eficácia na mesma concentração. E os isolados resistentes (R) não são inibidos pelas concentrações usualmente possíveis do agente antimicrobiano e a eficácia clínica do agente contra o isolado não foi demonstrada de forma confiável em estudos de tratamento.

A CIM pode ser utilizada para determinar a proporção de isolados resistentes dentre o número total de isolados testados para cada agente antimicrobiano. Aerts et al. (2011) afirmam que a tendência temporal em dados qualitativos pode ser examinada pelo teste de tendência de Cochran-Armitage (COCHRAN, 1954; ARMITAGE, 1955), que é baseado numa regressão linear ponderada das proporções binomiais nos escores dos níveis da variável explicativa. A tendência também pode ser testada com um modelo de Regressão Logística.

A bactéria selecionada para aplicação destes métodos supracitados é a *Staphylococcus* spp.. Segundo Gomes (2013), a espécie aureus é a espécie típica e principal patógeno dentre as espécies do gênero. *Staphylococcus aureus* é uma bactéria do grupo dos cocos gram-positivos que faz parte da microbiota humana, mas que pode provocar doenças que vão desde uma infecção simples, como espinhas e furúnculos, até as mais graves, como pneumonia, meningite, endocardite, síndrome do choque tóxico e septicemia, entre outras (SANTOS, 2007; EVANGELISTA; OLIVEIRA, 2015).

Esta bactéria foi uma das primeiras a serem controladas com a descoberta dos antibióticos, mas, devido a sua enorme capacidade de adaptação e resistência, tornou-se uma das espécies de maior importância no quadro das infecções hospitalares e comunitárias. Segundo Evangelista e Oliveira (2015), esta espécie causa grande preocupação em relação à resistência aos antibióticos desde a década de 1960, emergindo imediatamente após a introdução da penicilina.

Desta maneira, estudos para a monitoração da tendência da resistência bacteriana são de extrema importância para detectar o quanto antes um eventual aumento na resistência. Sendo assim, a proposta deste trabalho é investigar metodologias estatísticas apropriadas para avaliar a tendência temporal na resistência bacteriana em dados de CIM dicotomizados, baseados em um ponto de corte clínico, e aplicar estas metodologias em dados de isolados da bactéria *Staphylococcus* spp., oriundos do Hospital Universitário de Maringá (HUM/UEM), Maringá-PR, de 2011 a 2016.

MATERIAL E MÉTODOS

Os dados

Os dados utilizados neste trabalho são provenientes do projeto “Vigilância epidemiológica de bactérias multirresistentes no Hospital Universitário Regional de

Maringá” (ZARPELLON et al., 2017). Foram coletados entre os anos de 2011 e 2016. O HUM é um hospital de ensino vinculado à Universidade Estadual de Maringá. Este possui 123 leitos em atividade para internações em enfermaria, UTIs pediátrica, adulta e neonatal e pronto-atendimento. Este projeto foi aprovado pelo parecer 621/2011 COPEP – CAAE 318.093.000-11 do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá – Paraná.

Todas as amostras foram previamente identificadas pelo sistema automatizado Phoenix-BD (DIFCO, Becton Dickinson and Company/USA). Os dados estão armazenados no banco de dados Epicenter do projeto “Phoenix”. Somente um isolado por paciente foi incluído no estudo. Este sistema utiliza o “Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos” (TSA), *BD PhoenixTM*, que consiste em um teste de microdiluição em caldos com concentrações crescentes de diversos antimicrobianos e a CIM de cada um é definida pelo primeiro recipiente que não apresenta turbidez.

O banco de dados é constituído por 33 espécies de bactérias entre as quais foram selecionados os isolados de *Staphylococcus* spp.. A escolha deste patógeno foi motivada pela constatação de que este é o maior causador de infecções bacterianas no HUM. Foram 9191 observações de isolados de *Staphylococcus* spp. em gradientes de concentração. Isso corrobora a afirmativa de Santos (2007), que esta é uma das espécies de maior importância no quadro das infecções hospitalares e comunitárias.

Critérios interpretativos

Para dicotomizar os dados foram adotados os critérios de interpretação fornecidos pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2017). Os dados analisados foram coletados entre os anos de 2011 e 2016, portanto, os valores de corte considerados foram os determinados pelo CLSI para os respectivos anos, (CLSI, 2011; CLSI, 2012; CLSI, 2013; CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016).

Os critérios interpretativos determinados pelo CLSI são: isolados suscetíveis, intermediários e resistentes como supracitado. Para dicotomizar esta classificação os isolados definidos pela CIM como intermediários, entram na categoria resistentes, pois estão acima do limiar de suscetibilidade.

Além de determinar os critérios interpretativos, o CLSI classifica os antimicrobianos em grupos de opção de tratamento. Os que pertencem ao grupo “A” são as primeiras opções de tratamento, ao “B” segunda e ao “C” terceira. E ainda, os “U” são os antibióticos para o tratamento da bactéria no trato urinário e “O” são os ministrados associados a outros antimicrobianos. Neste trabalho foram selecionados os antimicrobianos classificados como primeira ou segunda opção de tratamento, para avaliar se houve tendência na resistência.

Dentro dos grupos “A” e “B” foram excluídos os antimicrobianos que apresentaram menos de 1% de isolados resistentes, e ainda a Penicilina G. que apresentou 100% de isolados resistentes, resultando nos cinco antimicrobianos a seguir: Clindamicina, Eritromicina, Oxacilina, Rifampicina e Tetraciclina.

Teste de Tendência de Cochran-Armitage

O teste Cochran-Armitage testa a presença de tendência nas proporções binomiais nos níveis de uma variável (STUDIO, 2015). É uma modificação do teste qui-quadrado de Pearson para incorporar uma suspeita de ordenação nos efeitos das categorias da segunda variável. Este teste é apropriado para uma tabela de

dupla entrada em que a variável resposta tem dois níveis, ou seja, é dicotômica, e a variável explicativa é ordinal. Os dados são resumidos da seguinte forma:

	B_1	B_2	B_3	
A_1	$R_0(p_{10})$	$R_1(p_{11})$	$R_2(p_{12})$	$R(p_{1.})$
A_2	$S_0(p_{20})$	$S_1(p_{21})$	$S_2(p_{22})$	$S(p_{2.})$
	$N_0(p_{.0})$	$N_1(p_{.1})$	$N_2(p_{.2})$	N

em que A_1 representa a proporção de isolados resistentes e A_2 a proporção de isolados suscetíveis; $B_1, B_2, B_3 \dots$ representam os anos, ordenados. Cada uma das entradas representa a proporção de isolados resistentes ou suscetíveis por ano.

Se a variável resposta tem dois níveis e está disposta nas linhas e a covariável tem i colunas, o PROC FREQ do software SAS (STUDIO, 2015) testa a tendência em todos os níveis das colunas e a proporção binomial é calculada como a proporção de observações na primeira linha. Para esta disposição a estatística de teste é calculada como

$$T_{(CA)} = \frac{\sum_{(i=1)}^R N_i (R_i - \bar{R})}{\sqrt{p \cdot 1 \cdot (1 - p \cdot 1) s^2}}$$

em que, R_i é o total da coluna i ; N_i é o total da coluna i ; $\bar{R}$ é a média dos escores e $s^2 = \sum_{(i=1)}^R N_i (R_i - \bar{R})^2$.

A hipótese nula (H_0) deste teste é que não há tendência, o que significa que a proporção binomial é a mesma para todos os níveis da variável explicativa. Sob H_0 a estatística do teste é assintoticamente normal.

Regressão Logística

Segundo Aerts et al. (2011), em um modelo de Regressão Logística, o ponto de partida da inferência sobre a resistência antimicrobiana é a distribuição binomial representada por $y_{ij} \sim B(n_{ij}, \pi_{ij})$, em que: y_{ij} é o número de isolados resistentes ao antimicrobiano i , no tempo t_j ; n_{ij} é o número de isolados testados para o antimicrobiano i , no tempo t_j e π_{ij} a probabilidade de um isolado ser resistente ao antimicrobiano i no tempo t_j .

Segundo Montgomery et al. (2012), a função resposta logística pode ser facilmente linearizada em função da média da resposta, representada por $E(y_j) = \pi_j = x' \beta$.

Para vincular a resistência a uma tendência temporal considera-se uma função de ligação $g(\cdot)$. Muitas funções de ligação podem ser usadas e neste trabalho foi usada a ligação *logit*, definida como o logaritmo das chances de um isolado ser resistente ao antimicrobiano. É representada por:

$$g(\pi_{ij}) = \text{logit}(\pi_{ij}) = \log\left(\frac{\pi_{ij}}{1 - \pi_{ij}}\right) = \beta_0 + \beta_1 t$$

em que $\pi_{ij}/1-\pi_{ij}$ é a *Odds* (Chance), definida pela razão entre a probabilidade de sucesso e a probabilidade do fracasso. Neste trabalho é a razão entre a probabilidade de ser resistente e a probabilidade de ser suscetível.

Os parâmetros β_0 e β_1 são estimados a partir do conjunto de dados, pelo Método de Máxima Verossimilhança (MMV), que segundo Hosmer et al. (2013) maximiza a probabilidade daquela amostra ter sido observada. De acordo com Montgomery et al. (2012), cada observação da amostra assume o valor 0 ou 1 e segue uma distribuição de Bernoulli, com função de probabilidade dada por $f(y_j) = \pi_j^{y_j}(1-\pi_j)^{1-y_j}$. Como as observações são independentes, a função de log verossimilhança é dada por $l(y_j, \beta) = \sum_{j=1}^n y_j X_j' \beta - \sum_{j=1}^n \ln[1 + \exp(X_j' \beta)]$. E métodos numéricos são usados para calcular os Estimadores Máxima Verossimilhança (EMV) $\hat{\beta}$.

$$g(t_j) = \frac{\pi(t_j)}{1-\pi(t_j)} = e^{\beta_0 + \beta_1 t_j}$$

Para cada antimicrobiano a chance é definida por:
ao tomar dois anos consecutivos, t_j e t_{j+1} , tem-se uma razão entre duas chances,

$$OR = \frac{g(t_{j+1})}{g(t_j)} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 t_{j+1}}}{e^{\beta_0 + \beta_1 t_j}} = e^{\beta_1}$$

Odds Ratio (OR), que é definida por

A interpretação dos parâmetros de um modelo de Regressão Logística é obtida usando a OR, que segundo Aerts et al. (2011), fornece a prevalência da

$$OR = \frac{\pi_{j+1}}{1-\pi_{j+1}} / \frac{\pi_j}{1-\pi_j} = e^{\beta_1}$$

resistência. Se $\frac{\pi_{j+1}}{1-\pi_{j+1}} = e^{\beta_1} \frac{\pi_j}{1-\pi_j}$, isso pode ser reescrito como $\frac{\pi_{j+1}}{1-\pi_{j+1}} = e^{\beta_1} \frac{\pi_j}{1-\pi_j}$. A interpretação disto é que e^{β_1} é igual ao aumento (ou diminuição se a OR for menor do que 1) na prevalência da resistência quando o tempo aumenta um ano. As análises foram realizadas com o software estatístico SAS (STUDIO, 2015).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1 podem ser observados os cinco antimicrobianos avaliados: Clindamicina, Eritromicina, Oxacilina, Rifampicina e Tetraciclina. A opção de tratamento de antimicrobiano está representada na coluna Grupo. Como pode-se observar, os três primeiros são primeira opção de tratamento e os demais segunda.

TABELA 1. Identificação dos grupos e proporção de isolados de *Staphylococcus* spp. resistentes nos cinco antimicrobianos avaliados no HU/UEM, Maringá-PR, de 2011 a 2016.

Antibiótico	Grupo	Proporção de Resistentes
Clindamicina	A	47,85
Eritromicina	A	63,38
Oxacilina	A	55,27
Rifampicina	B	6,63
Tetraciclina	B	13,32

FIGURA 1: Proporção de isolados suscetíveis e resistentes aos 5 antimicrobianos. A linha vermelha representa o limiar de suscetibilidade, acima dela os isolados são definidos como resistentes. O tamanho dos círculos representa a proporção de isolados (quanto maiores, maior proporção de isolados com aquela CIM). Fonte: Autores (2018).

Aerts et al. (2011) afirmam que os testes de tendência avaliam se flutuações ao longo do tempo podem ser consideradas como aleatórias, ou se estão relacionadas a mudanças estruturais maiores que causariam mudanças de tendência gradual ou pontos de mudança bastante bruscos. No presente estudo, quando a covariável “ano” é adicionada ao modelo, é avaliado se as mudanças na variável resposta “proporção de isolados resistentes” sofrem estas mudanças bruscas com o passar do tempo, ou seja, se estas variáveis estão relacionadas.

As análises avaliam a proporção de isolados resistentes por ano, para detectar se existe tendência temporal significativa. Uma representação gráfica é apresentada na Figura 1. Pontos mais largos correspondem a maiores proporções de isolados com determinada CIM. As proporções são calculadas para cada ano e os valores estão dicotomizados em suscetíveis ou resistentes. Os *breakpoints* estão representados pelas linhas vermelhas.

Foi aplicado nos cinco antimicrobianos selecionados, o teste de tendência de Cochran-Armitage, disponível no PROC FREQ, SAS (STUDIO, 2015), e foram obtidos os seguintes resultados:

TABELA 2. Teste de Tendência de Cochran-Armitage em isolados de *Staphylococcus* spp. avaliados no HU/UEM, Maringá-PR, de 2011 a 2016.

Antibiótico	Estatística T_{CA}	Valor p Unilateral	Valor p Bilateral
Clindamicina	-2,0072	0,0224	0,0447
Eritromicina	-0,1269	0,4495	0,899
Oxacilina	-5,8444	<0,0001	<0,0001
Rifampicina	4,8688	<0,0001	<0,0001
Tetraciclina	2,1404	0,0162	0,0323

No teste de Cochran-Armitage a hipótese nula é que não há tendência temporal. Na Tabela 2, com um nível de significância de 5% pode-se observar uma forte rejeição da hipótese nula para os antimicrobianos Oxacilina e Rifampicina com um valor-p < 0,0001, e ainda, observa-se rejeição para Clindamicina e Tetraciclina, com valor-p 0,0449 e 0,0324, respectivamente.

A estimativa dos parâmetros de um modelo de Regressão Logística, para os cinco antimicrobianos avaliados, foram obtidas utilizando o PROC LOGISTIC, SAS (STUDIO, 2015). Os resultados estão apresentados na Tabela 3. Pode-se observar que as estimativas para o parâmetro β_1 , correspondente aos anos avaliados, são estatisticamente significativas para os mesmos quatro antimicrobianos, observados no Teste de Cochran-Armitage, apresentando a mesma forte rejeição para Oxacilina e Rifampicina, valor-p < 0,0001, e 0,0452 para Clindamicina e 0,0332 para Tetraciclina.

No modelo ajustado, a estimativa de β_1 não tem interpretação, mas e^{β_1} é a razão de chances (OR), como observado em Hosmer et al. (2013). Esta OR explica a prevalência dos resistentes ao longo dos anos observados. Estes valores são observados na Tabela 3, juntamente com os respectivos Intervalos com 95% de Confiança.

TABELA - 3. Resultados do ajuste de um modelo de Regressão Logística nos isolados de *Staphylococcus* spp., avaliados no HU/UEM, Maringá-PR, de 2011 a 2016.

Antibiótico	Estimativa do Parâmetro	Erro Padrão	Wald	Valor p	OR	IC Wald 95%
Clindamicina	-0,1076	0,0537	4,0096	0,0452	0,898	(0,808; 0,998)
Eritromicina	-0,0062	0,049	0,0161	0,8989	0,994	(0,903; 1,904)
Oxacilina	-0,2782	0,0483	33,1136	<0,0001	0,757	(0,689; 0,832)
Rifampicina	-0,6073	0,132	21,159	<0,0001	0,545	(0,421; 0,706)
Tetraciclina	-0,1552	0,073	4,5375	0,0332	0,856	(0,742; 0,988)

Pode-se observar que o único IC que contém o 0 (zero) é o da Eritromicina. Os outros quatro antimicrobianos não o contêm, indicando que as estimativas são estatisticamente diferente de zero. Para todos os quatro pode-se observar que a estimativa da OR é menor do que 1 (um): Clindamicina é 0,898, Oxacilina é 0,757, Rifampicina é 0,545 e Tetraciclina 0,856. Isto indica que a prevalência dos isolados resistentes está diminuindo com o passar dos anos para os quatro antimicrobianos.

A interpretação em termos de prevalência, como observado em Aerts et al. (2011), segue da seguinte forma: para Clindamicina a chance dos isolados serem resistentes em cada ano subsequente diminui em média 0,898 do ano anterior. Para Oxacilina diminui 0,757, para Rifampicina: 0,545 e para Tetraciclina: 0,856.

De acordo com Rollo (2012), a característica mais atraente da abordagem dicotômica é a sua simplicidade. A escala binária classifica claramente os isolados em “R” ou “S”. Isto propicia uma robustez nas classificações. Além disto a avaliação da tendência é simples de se realizar com teste de Cochran-Armitage ou um modelo de Regressão Logística.

No teste de tendência de Cochran-Armitage a hipótese nula testada é que não há tendência (STUDIO, 2015), quando esta hipótese é rejeitada verifica-se a existência de tendência, mas segundo Aerts et al. (2011), não é possível verificar se esta indica aumento ou diminuição da proporção de isolados resistentes. Para verificar isto e quantificar este aumento ou diminuição, utiliza-se o modelo de Regressão Logística, que fornece alguns recursos adicionais.

Os parâmetros β_0 e β_1 de um modelo de Regressão Logística são estimados por máxima verossimilhança (MONTGOMERY et al., 2012; AGRESTI, 2013; HOSMER et al., 2013). Neste método são determinados os coeficientes $\hat{\beta}_0$ e $\hat{\beta}_1$ que têm a maior probabilidade de ter gerado os resultados observados na amostra. Como este é um modelo não linear a estimativa dos parâmetros é realizada por métodos iterativos.

Segundo Aerts et al. (2011), a interpretação de β_1 se refere ao impacto da variação unitária na covariável (1 ano) no logaritmo natural da razão entre a probabilidade de sucesso e a probabilidade de fracasso. Em termos práticos esta interpretação não apresenta grande valia. Mas como observado em Hosmer et al. (2013), quando este parâmetro é tomado na forma, fornece a estimativa da OR. E esta por sua vez, como explicado por Aerts et al. (2011), fornece a prevalência de isolados resistentes. Se a OR < 1, como observada nos resultados deste trabalho, indica que houve uma redução na prevalência de isolados resistentes nos anos observados.

Comparando as duas abordagens apresentadas, é possível verificar que os recursos adicionais fornecidos pelo ajuste de um modelo de Regressão Logística, com função de ligação *logit*, são extremamente favoráveis ao uso desta metodologia.

Algumas limitações destas duas abordagens, destacadas por Aerts et al. (2011) e Rollo (2012), devem ser ressaltadas: a primeira é a determinação do ponto de corte clínico utilizado. Existem outros órgãos e comitês internacionais que também determinam estes pontos de corte, além do CLSI. Isto significa que estes valores não são unificados internacionalmente, o que pode gerar diferenças entre trabalhos deste tipo.

A segunda limitação é a mudança nos valores dos limiares que podem ocorrer, por exemplo, o CLSI publica anualmente os pontos de corte que devem ser seguidos, e para algumas combinações bactéria/antimicrobiano pode acontecer de haver mudanças bruscas. Nos cinco antimicrobianos avaliados não houve nenhuma mudança nos seis anos.

Uma última limitação que deve ser considerada, é que ao dicotomizar uma escala completa de CIM, ocorre perda de informação. Tendências que ocorrem abaixo ou acima do *breakpoint* não são detectadas. Em alguns casos pode ser relevante detectar esta tendência tão cedo quanto possível. Nestes casos é aconselhável o uso de modelos que consideram a escala completa da CIM, abordando esta como uma variável contínua.

CONCLUSÃO

No presente trabalho o teste de Cochran-Armitage e Regressão Logística, com função de ligação *logit*, foram aplicados em dados de resistência bacteriana. As CIMs foram dicotomizadas em resistentes e suscetíveis e a proporção de isolados resistentes, ao longo dos anos, foi avaliada para verificar se houve aumento ou diminuição estatisticamente significativa da resistência. As análises evidenciaram uma diminuição em relação aos antimicrobianos Clindamicina, Oxacilina, Rifampicina e Tetraciclina. Também foi possível observar que o modelo de Regressão Logística fornece recursos adicionais que permitem, além de detectar a tendência, avaliar se ela está aumentando ou diminuindo, e ainda quantificar este aumento ou diminuição em termos de prevalência da resistência, fornecida pela OR. Diante do exposto, torna-se evidente que esta abordagem dicotômica para dados de CIM, apesar de suas limitações, é eficiente devido à simplicidade de aplicação e interpretação.

AGRADECIMENTOS

O quarto autor agradece ao Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICETI) pela Bolsa de Produtividade em Pesquisa concedida.

REFERÊNCIAS

AERTS, M.; FAES, C.; NYSEN, R.. Development of statistical methods for the evaluation of data on antimicrobial resistance in bacterial isolates from animals and food. **EFSA Supporting Publications**, Wiley Online Library, v. 8, n. 12, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2011.EN-186/abstract>>. doi: 10.2903/sp.efsa.2011.EN-186.

AGRESTI, A. **Categorical data analysis**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2013.

ARMITAGE, P. Tests for linear trends in proportions and frequencies. **Biometrics**, JSTOR, v. 11, n. 3, p. 375–386, 1955. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/3001775>>. doi: 10.2307/3001775.

de CARVALHO, M. R.; MOREIRA, I. C. C. M.; NETA, F. L. A.; GUIMARÃES, M. D. S. O.; VIANA, V. G. F.; OLIVEIRA, F. W. Incidência de bactérias multirresistentes em uma unidade de terapia intensiva. **Revista Interdisciplinar**, v. 8, n. 2, p. 75-85, 2015. Disponível em: <<https://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/index.php/revinter/article/view/697>>.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. m100-s21th. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA., 2011.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. m100-s22th. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA., 2012.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. m100-s23th. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA., 2013.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. m100-s24th. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA., 2014.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. m100-s25th. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA., 2015.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. m100-s26th. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA., 2016.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. m100-s27th. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA., 2017.

COCHRAN, W. G. Some methods for strengthening the common χ^2 tests. **Biometrics**, JSTOR, v. 10, n. 4, p. 417–451, 1954. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/3001616>> . doi:10.2307/3001616.

CORTINHAS, C. S, OLIVEIRA, L., HULLAND, C. A., SANTOS, M. V., RUEGG, P.L. Minimum inhibitory concentrations of cephalosporin compounds and their active metabolites for selected mastitis pathogens. **American journal of veterinary research**, Am Vet Med Assoc, v. 74, n. 5, p. 683–690, 2013. Disponível em: <<http://qualileite.org/pdf/Artigos-cientificos-publicados-em-periodicos/2013/cortinhas5.pdf>>.

EVANGELISTA, S. d. S.; OLIVEIRA, A. C. d. Staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido na comunidade: um problema mundial. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 68, n. 1, p. 136–143, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2015680119p>>

FERREIRA, P. A. M. **Diagnóstico Microbiológico e Previsão da Eficácia da Antibioterapia em Infecções do Trato Urinário**. Tese (Doutorado) — Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2014.

GOMES, M. J. Gênero staphylococcus spp. *LABACVET–URGS*–Porto Alegre, 2013.

HOMBACH, M.; BLOEMBERG, G. V.; BÖTTGER, E. C. Effects of clinical breakpoint changes in clsi guidelines 2010/2011 and eucast guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of gram-negative bacilli. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, Oxford University Press, v. 67, n. 3, p. 622–632, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jac/dkr524>>.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. STURDIVANT, R. X. **Applied Logistic Regression**. John Wiley and Sons, Inc., New York., 2013.

JASPERS, S.; AERTS, M.; VERBEKE, G. Estimation of an mic distribution using a two-stage semi-parametric mixture model. **Instituto Poligráfico Europeo**, 2013. Disponível em <<http://hdl.handle.net/1942/16117>>. ISBN: 978-88-96251-47-8.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; PARKER, J. Microbial growth. **Brock biology of microorganisms**, Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, p. 137–166, 2003.

MONTGOMERY, D. C.; PECK, E. A.; VINING, G. G. **Introduction to Linear Regression Analysis**. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc., New York., 2012.

ROLLO, S. N. **Herd-level Risk Factors Associated with Antimicrobial Susceptibility Patterns and Distributions in Fecal Bacteria of Porcine Origin**. Tese de doutorado, 2012.

SANTOS, A. L. dos.; Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, v. 43, n. 6, p. 413–423, 2007. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/3935/393541938005.pdf>>. ISBN: 1676-2444.

STUDIO, S. 3.4: **User's Guide** SAS Institute Inc Cary. [S.l.]: NC, 2015.

ZARPELLON, M. N.; VIANA, G. F.; MITSUGUI, C. S.; COSTA, B. B.; TAMURA, N. K.; AOKI, E. E.; TOGNIM, M. C. B.. Epidemiologic surveillance of multidrug-resistant bacteria in a teaching hospital: A 3-year experience. **American journal of infection control, Elsevier**, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.10.012>>.