Barbara Barduchi Oliveira da Silva

**IMPORTÂNCIA DA FERRAMENTA TECNOLÓGICA PARA O
MONITORAMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS NA
DIMINUIÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UMA UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert
Einstein para obtenção do título de Mestre
em Ciências da Saúde.

São Paulo

2021

Barbara Barduchi Oliveira da Silva

**IMPORTÂNCIA DA FERRAMENTA TECNOLÓGICA PARA O
MONITORAMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS NA
DIMINUIÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UMA UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Juan Troster

Coorientador: Dr. Fernando Gatti de Menezes

São Paulo

2021

Silva, Barbara Barduchi Oliveira da

Importância da ferramenta tecnológica para o monitoramento do uso de antimicrobianos na diminuição da resistência bacteriana em uma unidade de terapia intensiva pediátrica / Barbara Barduchi Oliveira da Silva. -- São Paulo, 2021.

xi, 50 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Importance of technological tool for monitoring antimicrobial use in the reduction of bacterial resistance in a pediatric intensive care unit.*

1. Gestão de antimicrobianos. 2. Resistência a múltiplos medicamentos. 3. Unidades de terapia intensiva pediátrica. 4. Fatores de risco.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Barbara Barduchi Oliveira da Silva

**IMPORTÂNCIA DA FERRAMENTA TECNOLÓGICA PARA O
MONITORAMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS NA DIMINUIÇÃO
DA RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA PEDIÁTRICA**

Presidente da banca: Prof. Dr. Eduardo Juan Troster

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Oscar Fernando Pavão dos Santos

Profa. Dra. Marines Dalla Valle Martino

Profa. Dra. Flavia Jacqueline Almeida

Membros suplentes:

Profa. Dra. Luciana Cavalheiro Marti

Prof. Dr. Albert Bousso

Aprovada em: 18/06/2021.

Dedicatória

Ao meu marido, Bob Bruno Oliveira, por me fortalecer e incentivar durante essa jornada. Aos meus pais, Valter e Telma Barduchi, por serem meu alicerce e estarem sempre ao meu lado. À farmácia clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, pela possibilidade de aprendizagem contínua.

Agradecimentos

À Sandra Regina Malagutti, pelo seu suporte estatístico.

Aos médicos do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Dr. Fernando Gatti de Menezes e Dr. Moacyr da Silva Júnior, pelos conhecimentos específicos da área de infectologia, que foram de grande importância para o desenvolvimento deste trabalho.

E, por último, porém não menos importante, ao meu orientador, Dr. Eduardo Juan Troster, por todos seus ensinamentos, desde os mais básicos, referentes à pesquisa clínica, aos mais sábios, como ter resiliência e não desistir.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de abreviaturas	x
Resumo	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Bactérias multirresistentes.....	1
1.2 População vulnerável à infecção	1
1.3 Resistência bacteriana em unidade de terapia intensiva pediátrica no Brasil	2
1.4 Fatores associados a bactérias multirresistentes	5
1.5 Controle de bactérias multirresistentes.....	5
1.5.1 Programas de gestão de antimicrobianos	6
1.6 Objetivos.....	7
2 MÉTODOS	9
2.1 Desenho e cenário do estudo	9
2.2 Sistema de apoio à decisão.....	13
2.3 Definições.....	14
2.4 Métodos microbiológicos	15
2.5 Fontes de dados e análise estatística	16
2.6 Considerações éticas	17
3 RESULTADOS	18
3.1 Consumo de antimicrobianos	18
3.2 Perfis de resistência aos antimicrobianos.....	20
3.3 Relação entre consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana	26
3.4 Fatores associados ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes	33
4 DISCUSSÃO	40
5 CONCLUSÕES	46
6 REFERÊNCIAS	47
Abstract	
Apêndices	
Bibliografia consultada	

Lista de figuras

Figura 1. Porcentagens dos fenótipos de resistência entre os Cocos Gram-positivos em infecções primárias de corrente sanguínea	3
Figura 2. Porcentagens dos fenótipos de resistência entre os bacilos Gram-negativos em infecções primárias de corrente sanguínea	3
Figura 3. Porcentagens dos fenótipos de resistência entre os Cocos Gram-positivos em infecções do trato urinário	4
Figura 4. Porcentagens dos fenótipos de resistência entre os bacilos Gram-negativos em infecções do trato urinário	4
Figura 5. Seleção de pacientes do estudo.....	10
Figura 6. Consumo trimestral total de antimicrobianos(DOT/1000 pacientes-dia) por pacientes	19
Figura 7. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência das Enterobacterales.....	28
Figura 8. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência de bacilos Gram-negativos não fermentadores	29
Figura 9. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência de <i>Enterococcus</i>	30
Figura 10. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência de <i>Staphylococcus aureus</i>	31
Figura 11. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência de <i>Staphylococcus coagulase</i> negativo.....	32

Lista de tabelas

Tabela 1. Consumo anual de todos os agentes antimicrobianos e nos períodos anterior e posterior à implantação da ferramenta tecnológica	18
Tabela 2. Consumo total de agentes antimicrobianos e nos períodos anterior e posterior à implantação da ferramenta tecnológica	19
Tabela 3. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe das Enterobacterales	20
Tabela 4. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe bacilo Gram-negativo não fermentador.....	22
Tabela 5. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe <i>Staphylococcus aureus</i>	23
Tabela 6. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe <i>Enterococcus</i>	24
Tabela 7. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe <i>Staphylococcus coagulase</i> negativo.....	25
Tabela 8. Correlações entre consumo de antimicrobianos e taxas de resistência dos agentes aos antimicrobianos	26
Tabela 9. Distribuição das internações	33
Tabela 10. Características dos pacientes	34
Tabela 11. Tipos de infecção e amostras submetidas à cultura.....	34
Tabela 12. Microrganismos isolados encontrados em associação em um mesmo paciente	35
Tabela 13. Microrganismos isoladamente.....	36
Tabela 14. Microrganismos, por classes isolados.....	37
Tabela 15. Associação entre infecção por bactérias multirresistentes e variáveis clínicas e epidemiológicas	38
Tabela 16. Associação entre infecção por bactérias multirresistente e variáveis clínicas e epidemiológicas no modelo múltiplo.....	39
Tabela 17. Principais estudos sobre o impacto dos programas de gestão de antimicrobianos	42

Lista de abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BGNF	Bacilo Gram-negativo não fermentador
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CVC	Cateter venoso central
CVD	Cateter vesical de demora
ICS	Infecções de corrente sanguínea
IPCS	Infecções primárias de corrente sanguínea
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
ISC	Infecção do sítio cirúrgico
ITU	Infecção do trato urinário
MR	Multirresistente
OONG	Olhos/ouvidos/nariz/garganta
PTSC	Pele e tecido subcutâneo
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SCN	<i>Staphylococcus coagulase</i> negativo
SNC	Sistema nervoso central
UTI	Unidade de terapia intensiva
UTIP	Unidade de terapia intensiva pediátrica

Resumo

Introdução: Programas de gestão de antimicrobianos e controle de infecção são práticas necessárias para o combate à resistência em infecções hospitalares. A tecnologia da informação é uma ferramenta para melhoria da qualidade e segurança na assistência à saúde. **Objetivos:** Descrever o consumo dos antimicrobianos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva pediátrica, comparando antes e após a implantação da ferramenta tecnológica; avaliar se o consumo de antimicrobianos aumentou a incidência de desenvolvimento de resistência bacteriana; investigar os fatores associados ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes. **Métodos:** Estudo retrospectivo de caso-controle conduzido de 1 de janeiro de 2007 a 31 dezembro de 2018 em uma unidade de cuidados de terapia intensiva pediátrica. **Resultados:** Foram observadas, no período após a implantação da ferramenta tecnológica, evidências de redução no consumo de glicopeptídeos ($p=0,043$), cefalosporinas de primeira e segunda geração ($p=0,012$), fluoroquinolonas ($p=0,041$), carbapenêmicos ($p=0,004$) e sulfonamidas ($p=0,001$). Para os agentes da classe Enterobacterales, há evidências de redução na proporção de resistência aos antimicrobianos das classes cefalosporinas de primeira e segunda geração ($p=0,041$) e cefalosporinas de terceira e quarta geração ($p=0,028$). Há evidências de redução na proporção de resistência dos agentes da classe bacilos Gram-negativos não fermentadores aos aminoglicosídeos ($p=0,016$). Foram observadas, também, evidências de redução na proporção de resistência dos agentes da classe *Staphylococcus aureus* à oxacilina ($p<0,001$). Na investigação dos fatores associados foram observadas evidências de associação significativa de infecção por bactérias multirresistentes com pacientes imunossuprimidos ($p<0,001$). **Conclusões:** A ferramenta tecnológica mostrou redução no consumo de algumas classes de antimicrobianos e redução na proporção de resistência, demonstrando sua importância no controle do desenvolvimento de bactérias multirresistentes. A variável estado de imunossupressão foi encontrada como fator associado ao risco de infecção por bactérias multirresistentes.

Descritores: Gestão de antimicrobianos; Resistência a múltiplos medicamentos; Unidades de terapia intensiva pediátrica; Fatores de risco

1 INTRODUÇÃO

1.1 Bactérias multirresistentes

Os microrganismos foram as primeiras formas de vida, podem produzir 72 gerações em um único dia e cerca de 10^{22} descendentes neste mesmo período, conferindo-lhes uma grande capacidade adaptativa e vantagem na luta pela seleção natural. A associação de doenças com estas formas de vida foi descrita pela primeira vez no século XVII por Christian Lange, em seu livro “*Pathologia Animata*”, que sugeria que as doenças eram desencadeadas pela entrada de minúsculos organismos no corpo.⁽¹⁾

A era da antibioticoterapia teve seu início com a descoberta da penicilina, advinda do suco do mofo *Penicillium chrysogenum*, que possuía o dobro da capacidade de produção de penicilina em relação ao *Penicillium notatum*, descoberta em 1928 por Alexander Fleming. Isso possibilitou a redução dos custos e a possibilidade de aplicação em pacientes.⁽¹⁾

Na atualidade, há uma estreita possibilidade terapêutica que se deve à resistência aos antimicrobianos, seja por mecanismos intrínsecos ou adquiridos, por cromossomos ou plasmídeos, e a diminuição progressiva do arsenal terapêutico pela limitação concreta da indústria farmacêutica.⁽²⁾ Esta resistência está atrelada ao uso prévio de antibióticos e seu tempo de utilização, os quais podem ser citados como fatores de risco para infecção por bactérias multirresistentes (MR), e consequentemente maior morbidade, tempo de internação e alta mortalidade.^(2,3) Por este motivo, organismos MR têm se tornado um grande problema mundial de saúde pública.^(3,4)

1.2 População vulnerável à infecção

O uso de antibióticos em ambientes de internação pediátrica foi relatado em 37%, em uma recente pesquisa global de prevalência pontual, com o maior uso de antimicrobianos (61%) observado na unidade de terapia intensiva (UTI).^(5,6) Segundo Principi et al.,⁽⁷⁾ um grande número é desnecessário ou inapropriado, e o uso

abusivo ou indevido de antibióticos tem várias consequências negativas. Dentre elas, o surgimento de bactérias MR.^(7,8)

Pacientes internados em UTI apresentam-se mais vulneráveis, pois, além do uso de antimicrobianos e o uso de dispositivos invasivos,^(5,8) os medicamentos empregados podem causar inibição da resposta imunológica,⁽⁹⁾ sendo as UTIs consideradas o epicentro da resistência aos antibióticos.⁽¹⁰⁾

As crianças são ainda mais vulneráveis, pois seu sistema imunológico não está totalmente desenvolvido.^(2,8) Outrossim, ambas as imunidades, inata e adaptativa, estão comprometidas durante a doença aguda.⁽⁸⁾

Por fim, infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são os eventos adversos mais frequentes em crianças admitidas em UTI.⁽¹¹⁾ Com isso, estas infecções causadas por bactérias MR têm aumentado consideravelmente.⁽⁵⁾

1.3 Resistência bacteriana em unidade de terapia intensiva pediátrica no Brasil

Segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os microrganismos notificados como agentes etiológicos de infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS), associados à cateter venoso central (CVC), mais prevalentes em pacientes de unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) no Brasil, foram: *Staphylococcus coagulase* negativo (SCN), com 549 casos, seguido de *Klebsiella pneumoniae*, com 384 casos.⁽¹²⁾

O fenótipo de resistência mais frequente entre os Cocos Gram-positivos foi SCN resistente à oxacilina, com 71,20% (Figura 1). E entre os bacilos Gram-negativos foi *Acinetobacter spp.* resistente à carbapenêmicos, com 44,20% (Figura 2).⁽¹²⁾

Fonte: Adaptado de Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº21: avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2018 [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019 [citado 2021 Abr 2]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiODkzMzNiYmQtYWRkYi00NzRmLWI1ZGQ4YjI5NGEzNjk1YT E0liwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>⁽¹²⁾

Figura 1. Porcentagens dos fenótipos de resistência entre os Cocos Gram-positivos em infecções primárias de corrente sanguínea

Fonte: Adaptado de Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº21: avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2018 [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019 [citado 2021 Abr 2]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiODkzMzNiYmQtYWRkYi00NzRmLWI1ZGQ4YjI5NGEzNjk1YT E0liwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>⁽¹²⁾

Figura 2. Porcentagens dos fenótipos de resistência entre os bacilos Gram-negativos em infecções primárias de corrente sanguínea

Os microrganismos notificados como agentes etiológicos de infecção do trato urinário (ITU), associados à cateter vesical de demora (CVD), mais prevalentes

em pacientes de UTIP no Brasil, foram: *Klebsiella pneumoniae*, com 155 casos, seguido de *Escherichia coli*, com 142 casos.⁽¹²⁾

O fenótipo de resistência mais frequente entre os Cocos Gram-positivos foi o *Enterococcus spp.* resistente à vancomicina com 77% (Figura 3), e entre os bacilos Gram-negativos, foi *Klebsiella pneumoniae*, sensível a carbapenêmicos e resistente a cefalosporinas de terceira e quarta geração, com 38% (Figura 4).⁽¹²⁾

Fonte: Adaptado de Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº21: avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2018 [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019 [citado 2021 Abr 2]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojODkzMzNiYmQtYWRkYi00NzRmLWI1ZGQ4MSJ9>⁽¹²⁾

Figura 3. Porcentagens dos fenótipos de resistência entre os Cocos Gram-positivos em infecções do trato urinário

Fonte: Adaptado de Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº21: avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2018 [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019 [citado 2021 Abr 2]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojODkzMzNiYmQtYWRkYi00NzRmLWI1ZGQ4MSJ9>⁽¹²⁾

Figura 4. Porcentagens dos fenótipos de resistência entre os bacilos Gram-negativos em infecções do trato urinário

1.4 Fatores associados a bactérias multirresistentes

A incidência dos agentes etiológicos e os fatores associados podem variar entre as UTIPs.⁽¹³⁾ Sistemas de vigilância podem ser úteis na compreensão da epidemiologia das bactérias MR, bem como podem ajudar no reconhecimento de patógenos prevalentes com base no local da infecção, na otimização de recursos e na estimulação do uso racional de antibióticos, ao mesmo tempo em que contribuem para estratégias multimodais destinadas a reduzir as taxas de organismos MR.⁽¹⁴⁾

Muitos estudos na literatura têm relatado os fatores associados a infecções por bactérias MR. Segundo Girona et al., estar hospitalizado em uma UTI aumenta o risco de ser colonizado por bactérias resistentes em pacientes adultos.⁽⁸⁾

Outros fatores incluem: uso frequente de dispositivos invasivos, doenças subjacentes graves, pacientes com comorbidades, internações prolongadas e terapia antibiótica recente.^(8,9,13) O escore Paediatric Risk of Mortality (PRISM) III também foi mostrado ser um preditor útil em crianças gravemente doentes, pois é maior em pacientes com bactérias MR.⁽⁸⁾

1.5 Controle de bactérias multirresistentes

Programas de gestão de antimicrobianos e controle de infecção são práticas necessárias para o combate à resistência em infecções hospitalares.^(15,16) Os programas de gestão são tradicionalmente compostos de membros centrais, incluindo um médico infectologista, um farmacêutico clínico, necessidade crítica de envolvimento do laboratório de microbiologia clínica, profissionais de prevenção e controle de infecções e especialistas em sistemas de informação.⁽¹⁷⁾

Estudos apontam que os infectologistas contribuem para melhor utilização dos antimicrobianos e dos recursos diagnósticos, mas, além desta ação individual, devem contribuir para a elaboração de estratégias mais abrangentes para o controle da resistência bacteriana e o uso racional de antimicrobianos, como: auxiliar na adesão às medidas de controle para prevenção da disseminação de organismos MR, auxiliar na elaboração de relatórios de sensibilidade aos antimicrobianos dos agentes envolvidos na infecção hospitalar, na monitorização do uso de antimicrobianos

nas diferentes unidades da instituição e implementar estratégias para promoção do uso racional de antimicrobianos.⁽²⁾

Dentre as responsabilidades do farmacêutico nas ações de controle das infecções hospitalares, incluem a redução da transmissão de infecção e promoção do uso racional de antimicrobianos, através de atividades como controle do número de pacientes em uso de antimicrobianos e da duração do tratamento.⁽²⁾ Os farmacêuticos podem desempenhar um papel importante por meio da educação clínica e serviços clínicos focados.⁽¹⁵⁾

A tecnologia da informação é outra ferramenta para melhoria da qualidade e segurança na assistência à saúde. Esta inclui prescrições eletrônicas e sistemas de suporte à decisão, que consistem em um sistema de informação voltado para melhoria da tomada de decisão, oferecendo oportunidades para aperfeiçoar o uso de antimicrobianos dentro da instituição de saúde, podendo incluir o uso de alertas, sugestões de condutas padronizadas no hospital, informações a respeito da resistência bacteriana local e, ainda, integrar na prescrição os resultados laboratoriais, promovendo, desta forma, o uso racional de antimicrobianos.⁽²⁾

As novas tecnologias aplicadas à saúde têm conseguido aumentar a duração, a qualidade de vida e a capacidade funcional e profissional.⁽²⁾ A ferramenta informatizada de suporte à decisão evidenciou vantagens e permitiu a recuperação eficiente de dados.⁽¹⁵⁾

A vigilância epidemiológica, também, é um componente importante de programas de controle de organismos MR. Os fatores associados e os agentes etiológicos podem variar entre as UTIs,⁽⁸⁾ e seu conhecimento é importante para o desenvolvimento de medidas apropriadas para o controle destas infecções.

1.5.1 Programas de gestão de antimicrobianos

A resistência microbiana ocorre naturalmente e pode ser adquirida pela transferência de genes. Todavia, o uso indevido de antimicrobianos exercem pressão seletiva, diretamente por eliminar microrganismos sensíveis, promovendo a seleção de organismos resistentes.^(1,18)

A resistência microbiana tem demonstrado ser proporcional ao volume de antimicrobianos consumidos. Por este motivo, muitas sociedades de

infectologia publicaram diretrizes clínicas para controlar a administração de antimicrobianos em hospitais.⁽¹⁵⁾

Políticas de controle de antimicrobianos são geralmente institucionais, criando barreiras para práticas inapropriadas e limitando a autonomia do prescritor,⁽¹⁵⁾ atuando desde a escolha da droga, dose, intervalo, monitorização e controle de efeitos adversos, erradicação do patógeno e cura do paciente, evidenciado em muitos estudos um impacto positivo pela melhor adequação da prescrição.⁽²⁾ Além do mais, há evidências científicas que mostram que o tratamento por períodos mais curtos do que aqueles tradicionalmente estabelecidos, demonstram eficácia igual e reduzem efeitos adversos.⁽¹⁹⁾

A necessidade de programas de controle de antimicrobianos em pediatria foi oficialmente reconhecida apenas recentemente, considerando o amplo uso de antibióticos em crianças e os diferentes padrões de resistência antimicrobiana que estes indivíduos exibem em comparação a pacientes adultos e idosos.⁽⁷⁾

Os objetivos dos programas de administração de antimicrobianos incluem retardar o surgimento de resistência a antibióticos, eliminando o uso de antimicrobianos, melhorando os resultados dos pacientes e reduzindo as despesas com cuidados de saúde.⁽¹⁷⁾

As infecções causadas por organismos MR têm como consequência maior morbidade, maior tempo de internação e maior mortalidade, sendo consideradas um problema mundial de saúde pública. Visto que há uma diminuição do arsenal terapêutico para o tratamento destes patógenos,⁽²⁾ é de suma importância a prevenção do seu desenvolvimento. O controle de antimicrobianos e o conhecimento dos fatores associados são práticas essenciais na estratégia de controle.

1.6 Objetivos

1. Descrever o consumo dos antimicrobianos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva pediátrica, comparando antes e após a implantação da ferramenta tecnológica;

2. Avaliar o perfil de resistência aos antimicrobianos, comparando antes e após a implantação da ferramenta tecnológica;

3. Avaliar uma correlação do consumo de antimicrobianos e a incidência de desenvolvimento de resistência bacteriana;
4. Investigar os fatores associados ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho e cenário do estudo

Foi conduzido um estudo retrospectivo de caso-controle na UTIP de um hospital geral terciário de alta complexidade no Brasil, o qual atende pacientes privados e conveniados. O Hospital Israelita Albert Einstein contém 15 leitos de UTIP, com uma média de 9,5 pacientes/dia, durante estes 12 anos de estudo.

O estudo foi conduzido de 1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2018. Durante este período os pacientes internados na UTIP, que foram diagnosticados com IRAS, foram recuperados do banco de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH).

Os critérios de inclusão foram: admissão na unidade UTIP durante o período de estudo, idade entre um mês e 19 anos, e diagnóstico de IRAS confirmado. Episódios com um isolado positivo do mesmo paciente foram excluídos. Também, foram excluídos do estudo pacientes com infecções fúngicas e virais.

A princípio, houveram 240 ocorrências de IRAS em pacientes pediátricos internados na UTIP no período de 2007 a 2018. Após a aplicação dos critérios de exclusão, houveram registros de 168 coletas realizadas. O Grupo Caso foi formado por todos os pacientes com um agente isolado resistente a, pelo menos, um antibiótico em três ou mais classes de medicamentos, sendo considerada, para cada um deles, a primeira coleta em que isso aconteceu.

Os pacientes que não apresentaram agentes com resistência aos antimicrobianos foram incluídos no Grupo Controle, considerando também para cada paciente, a primeira coleta. Excluindo as repetições, a amostra ficou composta por 38 pacientes no Grupo Caso e 59 no Grupo Controle (Figura 5).

Figura 5. Seleção de pacientes do estudo

Para a avaliação da associação entre o grupo de estudo e idade, os pacientes foram divididos entre menores de um ano (lactentes), entre um e 12 anos (crianças) e acima de 12 anos (adolescentes), de acordo com as fases de desenvolvimento de pacientes pediátricos.

Os fatores associados investigados foram: idade, gênero, antecedente de internação, diagnóstico de doença crônica, procedimento cirúrgico, CVC, sonda para nutrição, sonda vesical de demora, ventilação mecânica invasiva, uso de antibiótico, estado de imunossupressão, tipo de infecção e amostra, microorganismos isolados por classe. Não foi possível investigar o escore de gravidade dos pacientes, pois este começou a ser avaliado na instituição a partir de 2015 nos pacientes pediátricos.

A avaliação do consumo dos agentes antimicrobianos foi realizada no período de 2007 a 2018, consumo total, isoladamente (por antibiótico) e em classes: vancomicina (glicopeptídeo); amicacina e gentamicina (aminoglicosídeos); cefalotina e cefuroxima (cefalosporinas de primeira e segunda geração); ceftazidima, ceftriaxona e cefepima (cefalosporinas de terceira e quarta geração); ciprofloxacino e levofloxacino (fluoroquinolonas); meropenem, imipenem e ertapenem (carbapenêmicos); oxacilina

(penicilina); amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam e piperacilina/tazobactam (penicilina com inibidor da β -lactamase); sulfametoxazol/trimetoprima (sulfonamidas).

Foi gerado um relatório em um sistema de gestão de estoque dos antimicrobianos utilizados por paciente no período do estudo. O consumo dos antimicrobianos foi mensurado pelo *Days of Therapy* (DOT) – medida recomendada de uso de antibióticos para pacientes pediátricos,⁽¹⁷⁾ obtida pelo número total de dias de uso de cada antimicrobiano multiplicado por mil e dividido pelo número total de pacientes-dia. Foi calculado o consumo de antimicrobianos por classes (Apêndice 1), somando os números de dias de uso dos antimicrobianos que compõem cada classe, multiplicando por mil e dividindo pelo total de pacientes-dia.

Para investigar alterações no consumo dos antimicrobianos, foram calculados os valores de DOT trimestral, uma vez que há consumo igual a zero em grande parte dos meses para a maior parte dos antimicrobianos. Foram comparados os períodos anterior (2007 a 2012) e posterior (2013 a 2018) à implantação da ferramenta tecnológica para acompanhamento do tempo de terapia dos antimicrobianos pelo farmacêutico clínico.

Foi avaliado o perfil de resistência dos agentes isolados no período de 2007 a 2018 dos pacientes que apresentaram IRAS (Apêndice 2). Neste período de observação, 195 agentes foram isolados e foram investigados quanto ao seu perfil de resistência aos antimicrobianos.

A representatividade de alguns agentes foi muito baixa. Portanto, foram agrupados em classes:

- *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* ssp., *Escherichia coli* enteropatogênica clássica, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Proteus mirabilis* agrupados na classe Enterobacterales;

- *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella bronchiseptica*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*), *Burkholderia cepacia* e *Achromobacter* ssp. agrupados na classe bacilo Gram-negativo não fermentador (BGNF);

- *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (grupo D) e *Enterococcus faecalis* (grupo D) agrupados na classe Enterococcus;

- *Staphylococcus aureus* agrupados na classe *Staphylococcus aureus*;
- *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis* agrupados na classe SCN;
- *Rothia mucilaginosa* na classe *Stomatococcus*;
- *Streptococcus spp.*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus pyogenes* agrupados na classe *Streptococcus*.

Da mesma forma que, para os agentes, os antibióticos utilizados nos antibiogramas foram agrupados em classes: penicilina, oxacilina e ampicilina (penicilina); amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam e piperacilina/tazobactam (penicilina com inibidor da β -lactamase); cefalotina, cefazolina, cefuroxima, cefaclor e cefoxitina (cefalosporinas de primeira e segunda geração); ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefepima (cefalosporinas de terceira e quarta geração); amicacina, gentamicina e tobramicina (aminoglicosídeos); meropenem, imipenem e ertapenem (carbapenêmicos); vancomicina e teicoplanina (glicopeptídeos); ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino e moxifloxacino (fluoroquinolonas); sulfametoxazol/trimetoprima (sulfonamidas); tetraciclina (tetraciclina); linezolida (oxazolidinonas); clindamicina (lincosamidas); eritromicina e azitromicina (macrolídeos); aztreonam (monobactams); rifampicina (ansamicinas); nitrofurantoína (nitrofuranos); cloranfenicol (cloranfenicol); daptomicina (lipopeptídeo cíclico).

Os resultados do perfil de resistência aos antimicrobianos de uma mesma classe foram combinados da seguinte forma: resistente (se resistente a pelo menos um antimicrobiano de uma classe), intermediário (se intermediário a pelo menos um antimicrobiano de uma classe) e sensível (caso sensível a todos os antimicrobianos de uma classe).

Para investigar as relações entre consumo de antimicrobianos e resistência dos agentes aos antimicrobianos, foi considerado os resultados dos antibiogramas com dados das classes penicilina, penicilina com inibidor da β -lactamase, cefalosporinas de primeira e segunda geração, cefalosporinas de terceira e quarta geração, aminoglicosídeos, carbapenêmicos, glicopeptídeos, fluoroquinolonas e sulfonamidas. Estas classes foram consideradas por terem seus dados de consumo na unidade estudada.

As classes de agentes *Stomatococcus* e *Streptococcus* não foram consideradas, pois os resultados e todos os antibiogramas foram sensíveis ou intermediários.

Para comparar as distribuições dos microrganismos entre os grupos de estudo, os agentes isolados foram agrupados nas classes abaixo, considerando-se uma ocorrência por paciente.

- Enterobacterales: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Morganella morganii spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*.

- BGNF: *Achromobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Bordetella bronchiseptica*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

- Gram-positivos: *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, SCN.

2.2 Sistema de apoio à decisão

No Hospital Israelita Albert Einstein o acompanhamento do tempo de terapia dos antimicrobianos, pelo farmacêutico clínico, ocorre desde 2001. Ainda, apenas em 2012, houve a implantação da ferramenta tecnológica para este monitoramento.

Essa ferramenta de apoio à decisão usada pelo farmacêutico, tem, dentre outras funções, indicar os pacientes com prescrição de antimicrobianos. Para tal, pacientes com prescrição de antimicrobianos faz com que gere um alerta em amarelo, que significa que o antimicrobiano precisa ser avaliado quanto a sua indicação. Podendo ser: profilático (estabelecido 48 horas) ou terapêutico (estabelecido 14 dias). Após o preenchimento da indicação, o alerta fica na cor verde. Caso ultrapasse os dias de tratamento estabelecidos, o alerta fica na cor vermelha, indicando que o medicamento ainda está prescrito. Sendo necessária a intervenção.

O farmacêutico, então, avalia se é justificável a manutenção do antimicrobiano. Caso não seja, faz contato direto com o médico prescritor e sugere a suspensão. Se aceito, o farmacêutico suspende o uso.

Caso não aceito, a prescrição permanece ativa e o farmacêutico alimenta o programa como “intervenção não aceita”.

Também foi incluso nessa ferramenta, o monitoramento de carbapenêmicos no final de 2016, mediante a solicitação do SCIH, perante o alto consumo desses antimicrobianos de amplo espectro. O mesmo princípio de alertas é utilizado, indicando os pacientes com prescrição de carbapenêmicos. Com isso, o papel do farmacêutico é monitorar os resultados dos antibiogramas para avaliação do possível descalonamento.

As intervenções não aceitas pelos prescritores são encaminhadas para os médicos do SCIH. Os infectologistas fazem contato, então, com o médico prescritor e discutem o caso. Se a conduta não for justificada e for fora dos protocolos e da literatura, o caso é encaminhado às práticas médicas.

2.3 Definições

O estudo foi conduzido usando a definição do Centro de Controle de Doenças para infecções associadas à assistência à saúde, em que apenas infecções apresentadas e identificadas por mais de 48 horas após a admissão na instituição de saúde foram consideradas IRAS.^(14,20)

A resistência a múltiplos medicamentos foi definida como a não suscetibilidade de um isolado a pelo menos um agente em três ou mais classes de antibióticos.^(9,10,21)

Os resultados do antibiograma foram categorizados em: sensível (s): quando um isolado é inibido *in vitro* por uma concentração do antibiótico que está associada a uma alta probabilidade de sucesso terapêutico; intermediário (i): quando um isolado é inibido *in vitro* por uma concentração do antibiótico que está associada a uma incerteza do efeito terapêutico; resistente (r): quando um isolado é inibido *in vitro* por uma concentração do antibiótico que está associada com alta probabilidade de falha terapêutica.⁽²²⁾

Casos foram definidos como pacientes com IRAS com isolados de bactérias MR. Controles foram definidos como pacientes com IRAS causados por bactérias não MR. Em casos de haver mais de uma coleta de material do mesmo paciente, foi considerado, para cada paciente, a primeira coleta do material para cultura, sendo os demais episódios de IRAS e amostras, excluídos do estudo.

Antecedente de internação anterior foi considerado o paciente com histórico de internação em qualquer unidade de saúde nos últimos 90 dias, incluindo atendimento domiciliar e assistência de longa permanência. O uso do antimicrobiano foi considerado, se a administração ocorreu antes da coleta do material para cultura nos últimos 30 dias. Realização de procedimento cirúrgico foi considerada, se ocorreu antes da coleta do material. Os dispositivos invasivos considerados foram: CVC, sonda para nutrição, sonda vesical de demora e dispositivo para ventilação mecânica invasiva. Estes foram considerados, se inseridos em qualquer momento antes da coleta da cultura.

A variável sonda vesical de demora foi considerada presente, se esta permanecesse por 24 horas ou mais. Da mesma forma, a ventilação mecânica invasiva foi considerada, se o paciente recebeu assistência respiratória invasiva por, pelo menos, 24 horas.

Para o diagnóstico de doença crônica, foi utilizada a definição do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estabelecida como condições que duram um ano, ou mais, e requerem atenção médica contínua e/ou limitam as atividades da vida diária.⁽²³⁾

Estado de imunossupressão foi definido como pacientes cujos mecanismos imunológicos estavam deficientes devido a distúrbios imunológicos ou terapia imunossupressora (por exemplo: quimioterapia citotóxica, medicação antirrejeição – como inibidores da calcineurina, inibidores da síntese de nucleótidos – e uso de corticoides em doses para imunossupressão).⁽²⁴⁾

2.4 Métodos microbiológicos

De acordo com a política da instituição e de acordo com o período de tempo em questão, foi utilizado o sistema automatizado Vitek® ou a técnica Maldi-Tof® para identificação das bactérias. Para identificar a sensibilidade antimicrobiana, foram utilizados o sistema automatizado Vitek® e disco-difusão e, quando necessário, gradiente de concentração de difusão (Etest®, Liofichen®). A susceptibilidade antimicrobiana ao agente antimicrobiano foi determinada de acordo com diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) baseado nos pontos de corte da ANVISA ou *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCast).

2.5 Fontes de dados e análise estatística

Os pacientes que tiveram IRAS durante a internação, foram fornecidos pelo SCIH, presentes em um banco de dados interno. A análise dos antibiogramas e a busca pelos fatores associados foram realizadas por meio do prontuário digitalizado (GDoc ou SGH) ou sistema de prescrição eletrônica (CERNER, o qual foi implantado em 2017), em que foi possível acessar os dados dos pacientes, todos os exames e procedimentos realizados e todos os medicamentos utilizados durante o período da internação. E o consumo de antimicrobianos foi realizado por meio de um sistema de controle de estoque (SAP), o qual foi gerado um relatório de saída e devolução dos antimicrobianos por pacientes.

Os dados foram descritos por meio de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e por valores médios, desvio padrão (DP), valores mínimos, máximos e quartis para as variáveis numéricas. As distribuições das variáveis contínuas foram investigadas por meio de gráficos *boxplots* e histogramas.

O consumo de antimicrobianos ao longo do tempo e sua relação com o período de estudo foi avaliado por meio do ajuste de um modelo de regressão de séries temporais, com identificação ARIMA. O ajuste considerou o consumo trimestral em DOT/1000 pacientes-dia e o período antes ou após a implantação da ferramenta tecnológica para acompanhamento do tempo de terapia dos antimicrobianos pelo farmacêutico clínico, utilizado como variável explicativa, sendo apresentado o coeficiente e valor-p para o teste de ausência de alteração.

As associações entre período de estudo e resistência dos agentes aos antimicrobianos foram investigadas por meio de testes Qui-quadrado. Associações do consumo dos antimicrobianos e taxas de resistência aos microrganismos foram investigadas por meio de coeficientes de correlação de Spearman.

Os grupos sem e com infecção por bactérias MR, Grupos Caso e Controle, foram comparados quanto às características dos pacientes por meio de testes Qui-quadrado ou exatos de Fisher para variáveis categóricas e por teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas.

Para investigar os fatores associados à ocorrência de infecção por bactérias MR, foram utilizados modelos de regressão logística binária em abordagens simples e múltipla, com o método *stepwise* de seleção de variáveis no modelo múltiplo.

Os resultados foram apresentados como razões de chances estimadas com intervalos de confiança de 95% e valores-p para os testes de igualdade das razões de chances a um.

As análises foram realizadas com auxílio do programa “SPSS”, e para o ajuste do modelo de séries temporais, foram utilizados os pacotes “R” e “*forecast*”. Para todas as análises, adotou-se o nível de significância de 5%.

2.6 Considerações éticas

O presente estudo tem validade científica, visto que o conhecimento obtido pode contribuir para readequação de protocolos institucionais de terapias antimicrobianas, e os fatores associados podem ser usados como preditores de infecções por bactérias MR.

Os sujeitos da pesquisa foram selecionados de forma justa, visto que se tratam de uma amostra de conveniência. O estudo apresenta um risco mínimo de perda de confidencialidade dos dados. Portanto, foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição com uma renúncia ao consentimento informado, sob o número 3391-1. Todos os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse (CAAE: 95983918.2.0000.0071).

3 RESULTADOS

3.1 Consumo de antimicrobianos

Foram observadas, no período depois da implantação da ferramenta tecnológica (Tabela 1 e Figura 6), evidências de redução no consumo total de antimicrobianos ($p=0,037$).

Tabela 1. Consumo anual de todos os agentes antimicrobianos e nos períodos anterior e posterior à implantação da ferramenta tecnológica

Tempo	Consumo de antimicrobianos (DOT/1000 pacientes-dia)
Ano	
2007	1695,41
2008	580,30
2009	811,59
2010	693,72
2011	689,07
2012	751,07
2013	684,76
2014	584,46
2015	574,53
2016	558,71
2017	509,90
2018	526,71
Período	
Total	646,67
Antes	777,42
Depois	569,48
Variação (Antes x Depois)	
β (EP)	-303,48 (145,63)
Valor-p	0,037

DOT: *Days of Therapy*; EP: erro padrão; valores β e p obtidos por meio de ajuste de modelos de regressão de séries temporais, com identificação ARIMA para os dados de DOT trimestrais.

Figura 6. Consumo trimestral total de antimicrobianos (DOT/1000 pacientes-dia) por pacientes

Foram observadas, no período depois da implantação da ferramenta tecnológica (Tabela 2), evidências de redução no consumo de glicopeptídeos ($p=0,043$), cefalosporinas de primeira e segunda geração ($p=0,012$), fluoroquinolonas ($p=0,041$), carbapenêmicos ($p=0,004$) e sulfonamidas ($p=0,001$).

Os antimicrobianos cefalotina, imipenem, ertapenem e ampicilina/sulbactam possuíam consumo zero na maior parte dos trimestres avaliados. Portanto, não foram ajustados modelos para comparar os períodos antes e após a implantação da ferramenta tecnológica em relação ao consumo.

Tabela 2. Consumo total de agentes antimicrobianos e nos períodos anterior e posterior à implantação da ferramenta tecnológica

Agente antimicrobiano	DOT/1000 pacientes-dia			β (EP)	Valor-p
	Total	Antes	Depois		
Glicopeptídeos	81,37	108,25	65,51	-67,66 (33,38)	0,043
Aminoglicosídeos	39,61	54,33	30,92	-30,64 (18,04)	0,089
Cefalosporinas de 1ª e 2ª geração	59,85	67,93	55,08	-17,14 (6,81)	0,012
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	231,26	231,18	231,32	-37,37 (60,23)	0,535
Fluoroquinolonas	38,20	48,03	32,39	-23,58 (11,52)	0,041
Carbapenêmicos	115,13	155,20	91,47	-74,30 (26,11)	0,004
Penicilinas	19,77	29,90	13,78	-20,17 (13,32)	0,130

continua...

...continuação

Penicilinas com inibidor da β -lactamase	29,76	24,02	33,15	0,51 (13,52)	0,970
Sulfonamidas	31,72	58,59	15,86	-46,61 (13,42)	0,001

DOT: *Days of Therapy*; EP: erro padrão; valores β e p obtidos por meio de ajuste de modelos de regressão de séries temporais, com identificação ARIMA para os dados de DOT trimestrais.

3.2 Perfis de resistência aos antimicrobianos

Considerando o período de estudo, há 108 agentes antes e 87 após a implantação da ferramenta tecnológica. Para os agentes da classe Enterobacterales (Tabela 3), há evidências de redução na proporção de resistência, no período após a ferramenta tecnológica em relação ao período anterior, aos antimicrobianos das classes cefalosporinas de primeira e segunda geração ($p=0,041$) e cefalosporinas de terceira e quarta geração ($p=0,028$). Há evidências de redução na proporção de resistência dos agentes da classe BGNF (Tabela 4) aos aminoglicosídeos ($p=0,016$). Foram observadas, também, evidências de redução na proporção de resistência dos agentes da classe *Staphylococcus aureus* (Tabela 5) à oxacilina ($p<0,001$).

Para as demais comparações, não há evidências de variação entre os períodos nas proporções de resistência dos agentes aos antimicrobianos ($p>0,05$), ou não há resultados de antibiogramas suficientes para aplicação de teste estatístico (Tabelas 6-7).

Tabela 3. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe das Enterobacterales

Classe de Antimicrobiano	Resultado do Antibiograma	Total (N=70)	Período		Valor-p
			2007-2012 (n=36)	2013-2018 (n=34)	
Oxacilina, n(%)	Sensível	10 (15,4)	2 (6,3)	8 (24,2)	0,110 ^{QQ}
	Intermediário	1 (1,5)	1 (3,1)	0 (0,0)	
	Resistente	54 (83,1)	29 (90,6)	25 (75,8)	
	Total	65	32	33	
Penicilina com inibidor da β -lactamase, n(%)	Sensível	17 (25,8)	6 (17,1)	11 (35,5)	0,055 ^{QQ}
	Intermediário	5 (7,6)	2 (5,7)	3 (9,7)	
	Resistente	44 (66,7)	27 (77,1)	17 (54,8)	
	Total	66	35	31	
Cefalosporina de 1ª e 2ª geração, n(%)	Sensível	22 (33,8)	6 (17,1)	16 (53,3)	0,041 ^{QQ}
	Intermediário	6 (9,2)	5 (14,3)	1 (3,3)	
	Resistente	37 (56,9)	24 (68,6)	13 (43,3)	
	Total	65	35	30	

continua...

...continuação

Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, n(%)	Sensível	49 (70,0)	21 (58,3)	28 (82,4)	0,028 ^{QQ}
	Resistente	21 (30,0)	15 (41,7)	6 (17,6)	
	Total	70	36	34	
Aminoglicosídeos, n(%)	Sensível	53 (80,3)	26 (74,3)	27 (87,1)	0,152 ^{QQ}
	Intermediário	2 (3,0)	1 (2,9)	1 (3,2)	
	Resistente	11 (16,7)	8 (22,9)	3 (9,7)	
	Total	66	35	31	
Carbapenêmicos, n(%)	Sensível	66 (94,3)	34 (94,4)	32 (94,1)	0,609 ^{EF}
	Intermediário	1 (1,4)	1 (2,8)	0 (0,0)	
	Resistente	3 (4,3)	1 (2,8)	2 (5,9)	
	Total	70	36	34	
Fluoroquinolonas, n(%)	Sensível	55 (78,6)	27 (75,0)	28 (82,4)	0,632 ^{QQ}
	Intermediário	1 (1,4)	1 (2,8)	0 (0,0)	
	Resistente	14 (20,0)	8 (22,2)	6 (17,6)	
	Total	70	36	34	
Sulfonamidas, n(%)	Sensível	13 (59,1)	12 (66,7)	1 (25,0)	0,264 ^{EF}
	Resistente	9 (40,9)	6 (33,3)	3 (75,0)	
	Total	22	18	4	
Macrolídeos, n(%)	Sensível	4 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	---
	Total	4	1	3	
Monobactams, n(%)	Sensível	24 (63,2)	23 (63,9)	1 (50,0)	0,538 ^{EF}
	Intermediário	2 (5,3)	2 (5,6)	0 (0,0)	
	Resistente	12 (31,6)	11 (30,6)	1 (50,0)	
	Total	38	36	2	
Nitrofuranos, n(%)	Sensível	5 (71,4)	4 (66,7)	1 (100,0)	>0,999 ^{EF}
	Intermediário	1 (14,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	
	Resistente	1 (14,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	
	Total	7	6	1	
Cloranfenicol, n(%)	Sensível	1 (100,0)	1 (100,0)		---
	Total	1	1		

Resistente x não resistente (sensível ou intermediário); QQ: teste qui-quadrado; EF: teste exato de Fisher; valor-p<0,05.

Tabela 4. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe bacilo Gram-negativo não fermentador

Classe de antimicrobiano	Resultado do antibiograma	Total (n=59)	Período		Valor-p
			2007-2012 (n=27)	2013-2018 (n=17)	
Penicilina com inibidor da β -lactamase, n(%)	Sensível	32 (72,7)	18 (66,7)	14 (82,4)	0,062 ^{EF}
	Intermediário	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (11,8)	
	Resistente	10 (22,7)	9 (33,3)	1 (5,9)	
	Total	44	27	17	
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, n(%)	Sensível	37 (72,5)	18 (64,3)	19 (82,6)	0,110 ^{QQ}
	Intermediário	2 (3,9)	1 (3,6)	1 (4,3)	
	Resistente	12 (23,5)	9 (32,1)	3 (13,0)	
	Total	51	28	23	
Aminoglicosídeos, n(%)	Sensível	32 (69,6)	14 (53,8)	18 (90,0)	0,016 ^{QQ}
	Intermediário	1 (2,2)	1 (3,8)	0 (0,0)	
	Resistente	13 (28,3)	11 (42,3)	2 (10,0)	
	Total	46	26	20	
Carbapenêmicos, n(%)	Sensível	39 (75,0)	22 (75,9)	17 (73,9)	>0,999 ^{EF}
	Intermediário	2 (3,8)	1 (3,4)	1 (4,3)	
	Resistente	11 (21,2)	6 (20,7)	5 (21,7)	
	Total	52	29	23	
Fluoroquinolonas, n(%)	Sensível	43 (79,6)	24 (75,0)	19 (86,4)	0,493 ^{EF}
	Resistente	11 (20,4)	8 (25,0)	3 (13,6)	
	Total	54	32	22	
Sulfonamidas, n(%)	Sensível	10 (76,9)	6 (75,0)	4 (80,0)	>0,999 ^{EF}
	Resistente	3 (23,1)	2 (25,0)	1 (20,0)	
	Total	13	8	5	
Monobactams, n(%)	Sensível	10 (34,5)	10 (43,5)	0 (0,0)	0,612 ^{EF}
	Intermediário	12 (41,4)	8 (34,8)	4 (66,7)	
	Resistente	7 (24,1)	5 (21,7)	2 (33,3)	
	Total	29	23	6	

Resistente x não resistente (sensível ou intermediário); QQ: teste qui-quadrado; EF: teste exato de Fisher; valor-p<0,05.

Tabela 5. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe *Staphylococcus aureus*

Classe de antimicrobiano	Resultado do antibiograma	Total (N=33)	Período		Valor-p
			2007-2012 (n=16)	2013-2018 (n=17)	
Oxacilina, n(%)	Sensível	15 (45,5)	1 (6,3)	14 (82,4)	<0,001 ^{QQ}
	Resistente	18 (54,5)	15 (93,8)	3 (17,6)	
	Total	33	16	17	
Penicilina com inibidor da β -lactamase, n(%)	Sensível	3 (27,3)	3 (27,3)		---
	Intermediário	1 (9,1)	1 (9,1)		
	Resistente	7 (63,6)	7 (63,6)		
	Total	11	11		
Cefalosporinas de 1ª e 2ª geração, n(%)	Sensível	6 (46,2)	6 (46,2)		---
	Resistente	7 (53,8)	7 (53,8)		
	Total	13	13		
Aminoglicosídeos, n(%)	Sensível	33 (100,0)	16 (100,0)	17 (100,0)	---
	Total	33	16	17	
Glicopeptídeos, n(%)	Sensível	32 (100,0)	16 (100,0)	16 (100,0)	---
	Total	32	16	16	
Fluoroquinolonas, n(%)	Sensível	27 (87,1)	10 (71,4)	17 (100,0)	---
	Intermediário	4 (12,9)	4 (28,6)	0 (0,0)	
	Total	31	14	17	
Sulfonamidas, n(%)	Sensível	18 (100,0)	2 (100,0)	16 (100,0)	---
	Total	18	2	16	
Tetraciclinas, n(%)	Sensível	14 (100,0)	14 (100,0)		---
	Total	14	14		
Oxazolidinonas, n(%)	Sensível	33 (100,0)	16 (100,0)	17 (100,0)	---
	Total	33	16	17	
Lincosamidas, n(%)	Sensível	25 (78,1)	14 (87,5)	11 (68,8)	0,394 ^{QQ}
	Resistente	7 (21,9)	2 (12,5)	5 (31,3)	
	Total	32	16	16	
Macrolídeos, n(%)	Sensível	17 (51,5)	6 (37,5)	11 (64,7)	0,118 ^{QQ}
	Resistente	16 (48,5)	10 (62,5)	6 (35,3)	
	Total	33	16	17	
Ansamícinas, n(%)	Sensível	23 (100,0)	16 (100,0)	7 (100,0)	---
	Total	23	16	7	

continua...

...continuação

Nitrofuranos, n(%)	Sensível	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	---
	Total	2	1	1	
Cloranfenicol, n(%)	Sensível	12 (100,0)	12 (100,0)		---
	Total	12	12		
Lipopeptídeo cíclico, n(%)	Sensível	1 (100,0)		1 (100,0)	---
	Total	1		1	

Resistente x não resistente (sensível ou intermediário); QQ: teste qui-quadrado.

Tabela 6. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe *Enterococcus*

Classe de antimicrobiano	Resultado do antibiograma	Total (N=15)	Período		Valor-p
			2007-2012 (n=10)	2013-2018 (n=5)	
Oxacilina, n(%)	Sensível	13 (86,7)	9 (90,0)	4 (80,0)	>0,999 ^{EF}
	Resistente	2 (13,3)	1 (10,0)	1 (20,0)	
	Total	15	10	5	
Aminoglicosídeos, n(%)	Sensível	12 (80,0)	9 (90,0)	3 (60,0)	0,242 ^{EF}
	Resistente	3 (20,0)	1 (10,0)	2 (40,0)	
	Total	15	10	5	
Glicopeptídeos, n(%)	Sensível	14 (93,3)	9 (90,0)	5 (100,0)	>0,999 ^{EF}
	Resistente	1 (6,7)	1 (10,0)	0 (0,0)	
	Total	15	10	5	
Fluoroquinolonas, n(%)	Sensível	6 (50,0)	4 (44,4)	2 (66,7)	>0,999 ^{EF}
	Intermediário	1 (8,3)	1 (11,1)	0 (0,0)	
	Resistente	5 (41,7)	4 (44,4)	1 (33,3)	
	Total	12	9	3	
Tetraciclina, n(%)	Sensível	3 (75,0)	3 (75,0)		---
	Resistente	1 (25,0)	1 (25,0)		
	Total	4	4		
Oxazolidinonas, n(%)	Sensível	14 (100,0)	9 (100,0)	5 (100,0)	---
	Total	14	9	5	
Macrolídeos, n(%)	Intermediário	2 (66,7)	2 (66,7)		---
	Resistente	1 (33,3)	1 (33,3)		
	Total	3	3		
Nitrofuranos, n(%)	Sensível	1 (100,0)	1 (100,0)		---
	Total	1	1		

Resistente x não resistente (sensível ou intermediário); EF: teste exato de Fisher.

Tabela 7. Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe *Staphylococcus coagulase* negativo

Classe de Antimicrobiano	Resultado do Antibiograma	Total (N=14)	Período		Valor-p
			2007-2012 (n=11)	2013-2018 (n=3)	
Oxacilina, n(%)	Resistente	14 (100,0)	11 (100,0)	3 (100,0)	---
	Total	14	11	3	
Penicilina com inibidor da β -lactamase, n(%)	Sensível	2 (40,0)	2 (40,0)		---
	Resistente	3 (60,0)	3 (60,0)		
	Total	5	5		
Cefalosporinas de 1ª e 2ª geração, n(%)	Sensível	2 (40,0)	2 (40,0)		---
	Resistente	3 (60,0)	3 (60,0)		
	Total	5	5		
Aminoglicosídeo, n(%)	Sensível	5 (35,7)	3 (27,3)	2 (66,7)	>0,999 ^{EF}
	Intermediário	4 (28,6)	4 (36,4)	0 (0,0)	
	Resistente	5 (35,7)	4 (36,4)	1 (33,3)	
	Total	14	11	3	
Glicopeptídeos, n(%)	Sensível	14 (100,0)	11 (100,0)	3 (100,0)	---
	Total	14	11	3	
Fluoroquinolona, n(%)	Sensível	2 (14,3)	2 (18,2)	0 (0,0)	>0,999 ^{EF}
	Intermediário	1 (7,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	
	Resistente	11 (78,6)	8 (72,7)	3 (100,0)	
	Total	14	11	3	
Sulfonamidas, n(%)	Resistente	9 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	---
	Total	9	6	3	
Tetraciclina, n(%)	Sensível	5 (100,0)	5 (100,0)		---
	Total	5	5		
Oxazolidinonas, n(%)	Sensível	14 (100,0)	11 (100,0)	3 (100,0)	---
	Total	14	11	3	
Lincosamidas, n(%)	Sensível	4 (28,6)	4 (36,4)	0 (0,0)	0,505 ^{EF}
	Resistente	10 (71,4)	7 (63,6)	3 (100,0)	
	Total	14	11	3	
Macrolídeos, n(%)	Sensível	3 (21,4)	3 (27,3)	0 (0,0)	>0,999 ^{EF}
	Resistente	11 (78,6)	8 (72,7)	3 (100,0)	
	Total	14	11	3	
Ansamícinas, n(%)	Sensível	8 (72,7)	8 (72,7)		---
	Resistente	3 (27,3)	3 (27,3)		
	Total	11	11		

continua...

...continuação

	Sensível	4 (80,0)	4 (80,0)	
Cloranfenicol, n(%)	Resistente	1 (20,0)	1 (20,0)	---
	Total	5	5	

Resistente x não resistente (sensível ou intermediário); EF: teste exato de Fisher.

3.3 Relação entre consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana

Na tabela 8 e figuras 7 a 11, foram apresentadas as análises de correlação entre consumo de antimicrobianos e resistência dos agentes aos antimicrobianos. Foram identificadas evidências de correlação positiva e importantes entre consumo e resistência de Enterobacterales a cefalosporinas de primeira e segunda geração (coeficiente de correlação 0,809; $p=0,001$) e correlação positiva e moderada entre consumo e resistência de Enterobacterales a fluoroquinolonas (coeficiente de correlação 0,624; $p=0,030$).

Tabela 8. Correlações entre consumo de antimicrobianos e taxas de resistência dos agentes aos antimicrobianos

Classe de antimicrobiano	Classes de agentes				
	Enterobacterales	Bacilo Gram Negativo Não Fermentador	Enterococcus	Staphylococcus aureus	Staphylococcus coagulase negativo
Oxacilina					
rho	0,231	---	0,183	0,577	---
Valor-p	0,469	---	0,638	0,063	---
Penicilina com inibidor da β -lactamase					
rho	-0,437	-0,125	---	---	---
Valor-p	0,179	0,699	---	---	---
Cefalosporina de 1ª e 2ª geração					
rho	0,809	---	---	---	---
Valor-p	0,001	---	---	---	---
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração					
rho	-0,418	-0,019	---	---	---
Valor-p	0,177	0,954	---	---	---
Aminoglicosídeos					
rho	0,309	0,302	-0,207	---	0,189
Valor-p	0,356	0,340	0,593	---	0,654
Carbapenêmicos					
rho	0,403	0,392	---	---	---
Valor-p	0,194	0,207	---	---	---

continua...

...continuação

<hr/>					
Glicopeptídeos					
rho	---	---	0,274	---	---
Valor-p	---	---	0,476	---	---
Fluoroquinolonas					
rho	0,624	0,418	0,158	---	-0,109
Valor-p	0,030	0,176	0,735	---	0,797
Sulfonamidas					
rho	0,284	0,178	---	---	---
Valor-p	0,458	0,702	---	---	---
<hr/>					

rho: coeficiente de correlação de Spearman.

Figura 7. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência das Enterobacterales

Figura 8. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência de bacilos Gram-negativos não fermentadores

Figura 9. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência de *Enterococcus*

Figura 10. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência de *Staphylococcus aureus*

Figura 11. Relações entre consumo das classes de antimicrobianos e proporção de resistência de *Staphylococcus coagulase* negativo

3.4 Fatores associados ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes

Considerando o período de estudo, antes (2007-2012) e depois (2013-2018) da implantação da ferramenta tecnológica (Tabela 9), no Grupo Caso observamos menor proporção de pacientes no período depois comparado ao Grupo Controle ($p=0,002$; 23,7% e 55,9%, respectivamente, nos grupos Caso e Controle).

Tabela 9. Distribuição das internações

Tabela 3: Distribuição das internações			
Tempo	Grupo		Valor-p
	Controle (n=59)	Caso (n=38)	
Ano da internação, n(%)			
2007	8 (13,6)	4 (10,5)	0,002 ^{QQ}
2008	7 (11,9)	7 (18,4)	
2009	1 (1,7)	4 (10,5)	
2010	4 (6,8)	6 (15,8)	
2011	6 (10,2)	3 (7,9)	
2012	0 (0,0)	5 (13,2)	
2013	2 (3,4)	5 (13,2)	
2014	3 (5,1)	1 (2,6)	
2015	7 (11,9)	2 (5,3)	
2016	4 (6,8)	0 (0,0)	
2017	7 (11,9)	0 (0,0)	
2018	10 (16,9)	1 (2,6)	
Período da internação, n(%)			
2007-2012	26 (44,1)	29 (76,3)	
2013-2018	33 (55,9)	9 (23,7)	

QQ: teste de Qui-quadrado.

No Grupo Controle, a idade mediana dos pacientes (Tabela 10) foi de um ano (primeiro quartil, 0,4 anos; e terceiro quartil, sete anos), e, no Grupo Caso, foi de 4,5 anos (primeiro quartil, um ano; e terceiro quartil, onze anos). Classificando as idades de acordo com as fases de desenvolvimento em pacientes pediátricos, não há evidências de diferenças entre os grupos ($p=0,170$) quanto à distribuição dos pacientes. Não há, também, evidências de diferenças entre os grupos quanto à distribuição por gênero dos pacientes ($p=0,273$).

Tabela 10. Características dos pacientes

Características dos pacientes	Grupo		Valor-p
	Controle (n=59)	Caso (n=38)	
Idade (anos)			
Mediana (Q1; Q3)	1,0 (0,4; 7,0)	4,5 (1,0; 11,0)	
Mínimo; máximo	0,0; 16,0	0,2; 18,0	
Idade, n(%)			0,170 ^{QQ}
Menos de um ano	25 (42,4)	9 (23,7)	
Entre um e 12 anos	26 (44,1)	22 (57,9)	
Acima de 12 anos	8 (13,6)	7 (18,4)	
Gênero, n(%)			0,273 ^{QQ}
Feminino	30 (50,8)	15 (39,5)	
Masculino	29 (49,2)	23 (60,5)	

DP: desvio padrão. Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; QQ: teste de Qui-quadrado.

Na tabela 11, estão descritos os tipos de infecção, as amostras coletadas e submetidas à cultura e os sítios das infecções dos pacientes, por grupo de estudo. Não há evidências de associação entre grupo de estudo e tipo de infecção ($p=0,118$).

Tabela 11. Tipos de infecção e amostras submetidas à cultura

	Grupo		Valor-p
	Controle (n=59)	Caso (n=38)	
Tipo de infecção, n(%)			0,118 ^{EF}
Acesso vascular	2 (3,4)	1 (2,6)	
Bacteriúria assintomática	1 (1,7)	0 (0,0)	
Gastroenterocolite aguda	2 (3,4)	0 (0,0)	
ICS Lab confirmada	3 (5,1)	10 (26,3)	
Inf vias aéreas superiores	1 (1,7)	0 (0,0)	
Intra-abdominal	1 (1,7)	0 (0,0)	
ISC órgãos/espacos	8 (13,6)	1 (2,6)	
ISC profundo	2 (3,4)	0 (0,0)	
ISC superficial	4 (6,8)	1 (2,6)	
ITU	8 (13,6)	4 (10,5)	
OONG– Olhos	3 (5,1)	1 (2,6)	
Peritonite	1 (1,7)	0 (0,0)	
PTSC	4 (6,8)	3 (7,9)	
Resp–Bronq/Traq	11 (18,6)	12 (31,6)	
Resp–Pneumonia	8 (13,6)	4 (10,5)	
SNC	0 (0,0)	1 (2,6)	
Amostra submetida à cultura, n(%)			
Cateter ventricular	1 (1,7)	0 (0,0)	
Fezes	2 (3,4)	0 (0,0)	
Lavado brônquico	0 (0,0)	1 (2,6)	

continua...

...continuação

Líquido ascético	1 (1,7)	0 (0,0)
Líquido céfalo-raquiano	3 (5,1)	1 (2,6)
Líquido da cavidade abdominal	1 (1,7)	1 (2,6)
Outros materiais	2 (3,4)	0 (0,0)
Ponta de cateter vascular	3 (5,1)	1 (2,6)
Sangue	2 (3,4)	11 (28,9)
Secreção de ferida operatória	8 (13,6)	2 (5,3)
Secreção de fístula líquórica	1 (1,7)	0 (0,0)
Secreção ocular	3 (5,1)	1 (2,6)
Secreção perigastrostomia	3 (5,1)	1 (2,6)
Secreção traqueal	20 (33,9)	15 (39,5)
Urina	9 (15,3)	4 (10,5)
Sítio da infecção, n(%)		
Corrente sanguínea	5 (8,5)	12 (31,6)
Olhos	3 (5,1)	1 (2,6)
Pele/tecido celular subcutâneo/órgão e espaço	12 (20,3)	4 (10,5)
Pulmão	20 (33,9)	16 (42,1)
SNC	5 (8,5)	1 (2,6)
Trato urinário	9 (15,3)	4 (10,5)
Outros	5 (8,5)	0 (0,0)

EF: teste exato de Fisher; ICS: infecção de corrente sanguínea; ISC: infecção do sítio cirúrgico; ITU: infecção do trato urinário; OONG: olhos/ouvidos/nariz/garganta; PTSC: pele e tecido subcutâneo; SNC: sistema nervoso central.

No Grupo Caso, foram isolados 47 microrganismos, e no Grupo Controle, foram 70. Na tabela 12, foram apresentados os microrganismos encontrados em associação em um mesmo paciente, e, na tabela 13, foram apresentadas as descrições por microrganismos isoladamente.

Tabela 12. Microrganismos isolados encontrados em associação em um mesmo paciente

Microrganismos isolado	Grupo	
	Controle (n=59)	Caso (n=38)
<i>Achromobacter spp.</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Acinetobacter spp.</i> , n(%)	0 (0,0)	2 (5,3)
<i>Acinetobacter spp.</i> / <i>Staphylococcus aureus</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
Enterobacterales / <i>Haemophilus spp.</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Burkholderia cepacia</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Citrobacter freundii</i> / <i>Enterococcus spp.</i> , n(%)	0 (0,0)	1 (2,6)
<i>Enterobacter spp.</i> , n(%)	6 (10,2)	1 (2,6)
<i>Enterobacter spp.</i> / <i>Morganella morganii ssp.</i> / <i>Proteus spp.</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Enterobacter spp.</i> / <i>Serratia marcescens</i> , n(%)	0 (0,0)	1 (2,6)
<i>Enterococcus spp.</i> , n(%)	3 (5,1)	1 (2,6)
<i>Escherichia coli</i> , n(%)	3 (5,1)	3 (7,9)

continua...

...continuação

<i>Escherichia coli</i> / <i>Proteus</i> spp., n(%)	0 (0,0)	1 (2,6)
<i>Haemophilus</i> spp. / <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n(%)	4 (6,8)	3 (7,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> / <i>Burkholderia cepacia</i> , n(%)	0 (0,0)	1 (2,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> / <i>Enterococcus</i> spp., n(%)	0 (0,0)	1 (2,6)
<i>Morganella morganii</i> ssp., n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Morganella morganii</i> ssp. / <i>Escherichia coli</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Proteus</i> spp., n(%)	2 (3,4)	0 (0,0)
<i>Proteus</i> spp. / <i>Staphylococcus aureus</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	11 (18,6)	3 (7,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Bordetella bronchiseptica</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Enterobacter</i> spp., n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Enterococcus</i> spp., n(%)	0 (0,0)	1 (2,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Serratia marcescens</i> , n(%)	1 (1,7)	1 (2,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Rothia mucilaginosa</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Serratia marcescens</i> , n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n(%)	9 (15,3)	5 (13,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Enterococcus</i> spp., n(%)	0 (0,0)	1 (2,6)
<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Haemophilus</i> spp., n(%)	0 (0,0)	1 (2,6)
<i>Staphylococcus coagulase</i> negativo, n(%)	2 (3,4)	11 (28,9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n(%)	3 (5,1)	0 (0,0)
<i>Streptococcus</i> spp., n(%)	1 (1,7)	0 (0,0)

Tabela 13. Microrganismos isoladamente

Microrganismo isolado	Grupo	
	Controle (n=59)	Caso (n=38)
<i>Achromobacter</i> spp., n(%)	1 (1,4)	0 (0,0)
<i>Acinetobacter</i> spp., n(%)	1 (1,4)	2 (4,3)
Enterobacterales, n(%)	1 (1,4)	0 (0,0)
<i>Bordetella bronchiseptica</i> , n(%)	1 (1,4)	0 (0,0)
<i>Burkholderia cepacia</i> , n(%)	1 (1,4)	1 (2,1)
<i>Citrobacter freundii</i> , n(%)	0 (0,0)	1 (2,1)
<i>Enterobacter</i> spp., n(%)	8 (11,4)	2 (4,3)
<i>Enterococcus</i> spp., n(%)	3 (4,3)	5 (10,6)
<i>Escherichia coli</i> , n(%)	4 (5,7)	4 (8,5)
<i>Haemophilus</i> spp., n(%)	2 (2,9)	1 (2,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n(%)	4 (5,7)	5 (10,6)
<i>Morganella morganii</i> spp., n(%)	3 (4,3)	0 (0,0)
<i>Proteus</i> spp., n(%)	4 (5,7)	1 (2,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	16 (22,9)	5 (10,6)
<i>Rothia mucilaginosa</i> , n(%)	1 (1,4)	0 (0,0)
<i>Serratia marcescens</i> , n(%)	2 (2,9)	2 (4,3)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n(%)	11 (15,7)	7 (14,9)
<i>Staphylococcus coagulase</i> negativo, n(%)	2 (2,9)	11 (23,4)

continua...

...continuação

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n(%)	4 (5,7)	0 (0,0)
<i>Streptococcus spp.</i> , n(%)	1 (1,4)	0 (0,0)
Observação: a soma das porcentagens ultrapassa 100% pois temos pacientes com mais de um agente isolado.		

Há evidências de associação entre grupo de estudo e presença de microrganismos Gram-positivos ($p=0,007$), SCN ($p<0,001$) e Gram-negativos ($p=0,041$). Comparando os grupos, observamos que pacientes do Grupo Caso apresentaram maiores proporções de microrganismos Gram-positivos (57,9% versus 30,5% no Grupo Controle) e SCN (28,9% versus 3,4% no Grupo Controle), e menor proporção de microrganismos Gram-negativos (52,6% versus 72,9% no Grupo Controle) (Tabela 14).

Tabela 14. Microrganismos, por classes isolados

Agentes isolados	Grupo		Valor-p
	Controle (n=59)	Caso (n=38)	
Gram positivos, n(%)	18 (30,5)	22 (57,9)	0,007 ^{QQ}
SCN, n(%)	2 (3,4)	11 (28,9)	<0,001 ^{QQ}
Bacilos Gram-negativos, n(%)	43 (72,9)	20 (52,6)	0,041 ^{QQ}
Enterobacterales, n(%)	24 (40,7)	14 (36,8)	0,706 ^{QQ}
BGNF, n(%)	22 (37,3)	8 (21,1)	0,091 ^{QQ}
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	16 (27,1)	5 (13,2)	0,103 ^{QQ}
<i>Enterobacter spp.</i> , n(%)	8 (13,6)	2 (5,3)	0,307 ^{EF}

QQ: testes qui-quadrado; EF: testes exatos de Fisher; SCN: *Staphylococcus coagulase* negativo; BGNF: bacilo Gram-negativo não fermentador.

Nessas análises, há evidências de associação significativa de infecção por bactérias MR com pacientes imunossuprimidos ($p<0,001$), em que a chance de apresentar infecção por bactérias MR em pacientes imunossuprimidos é em torno de nove vezes a mais do que em pacientes não imunossuprimidos (RC 8,97; IC 95% 2,69 a 29,94).

Não foi observado evidências de associação significativa da infecção por bactérias MR com as demais variáveis clínicas e epidemiológicas dos pacientes ($p>0,05$ em todos os modelos) (Tabela 15).

Tabela 15. Associação entre infecção por bactérias multirresistentes e variáveis clínicas e epidemiológicas

Variáveis	Grupo		Modelos logísticos	
	Controle (n=59)	Caso (n=38)	RC (IC 95%)	Valor-p
Antecedentes de internação ¹ , n(%)				
Não (n=44)	25 (56,8)	19 (43,2)	1,00	
Sim (n=49)	31 (63,3)	18 (36,7)	0,76 (0,33; 1,76)	0,526
Diagnóstico de doença crônica, n(%)				
Não (n=17)	12 (70,6)	5 (29,4)	1,00	
Sim (n=80)	47 (58,8)	33 (41,3)	1,69 (0,54; 5,24)	0,367
Realização de procedimento cirúrgico ² , n(%)				
Não (n=26)	19 (73,1)	7 (26,9)	1,00	
Sim (n=70)	39 (55,7)	31 (44,3)	2,16 (0,80; 5,79)	0,127
Utilização de cateter venoso central ² , n(%)				
Não (n=45)	31 (68,9)	14 (31,1)	1,00	
Sim (n=50)	26 (52,0)	24 (48,0)	2,04 (0,88; 4,74)	0,095
Utilização de sonda para nutrição, n(%)				
Não (n=23)	15 (65,2)	8 (34,8)	1,00	
Sim (n=74)	44 (59,5)	30 (40,5)	1,28 (0,48; 3,39)	0,622
Utilização de sonda vesical, n(%)				
Não (n=78)	47 (60,3)	31 (39,7)	1,00	
Sim (n=19)	12 (63,2)	7 (36,8)	0,88 (0,31; 2,49)	0,816
Utilização de dispositivos para ventilação mecânica invasiva ² , n(%)				
Não (n=66)	41 (62,1)	25 (37,9)	1,00	
Sim (n=30)	17 (56,7)	13 (43,3)	1,25 (0,52; 3,01)	0,613
Uso de antimicrobianos, n(%)				
Não (n=11)	9 (81,8)	2 (18,2)	1,00	
Sim (n=86)	50 (58,1)	36 (41,9)	3,24 (0,66; 15,90)	0,148
Estado de imunossupressão, n(%)				
Não (n=78)	55 (70,5)	23 (29,5)	1,00	
Sim (n=19)	4 (21,1)	15 (78,9)	8,97 (2,69; 29,94)	<0,001

RC: Razão de chances. IC 95%: Intervalo de confiança de 95% para a razão de chances estimada. As categorias de referência possuem 1,00 no lugar da razão de chances; 1: 56 controles e 37 casos; 2: 57 controles.

Foi construído um modelo logístico múltiplo, considerando a variável resposta infecção por bactérias MR e como variáveis explicativas aquelas que apresentaram valor-p <0,20 nos modelos simples. Foram incluídas, então: realização de procedimento cirúrgico, utilização de CVC, uso de antimicrobianos e estado de imunossupressão.

Nas variáveis incluídas no modelo múltiplo tinham dados incompletos em dois pacientes do Grupo Controle, e estes foram excluídos automaticamente. No modelo saturado, foi aplicado um processo de seleção de

variáveis, passo a passo, buscando a combinação de variáveis que melhor explicava a presença de infecção por bactérias MR. Com isso, o modelo final ajustado obteve, como variável explicativa, apenas o estado de imunossupressão (Tabela 16).

Foi observado que para os pacientes imunossuprimidos a chance de infecção por bactérias MR é estimada em torno de oito vezes e meia a chance entre aqueles não imunossuprimidos (RC 8,48; IC 95% 2,54 a 28,35; $p=0,001$).

Tabela 16. Associação entre infecção por bactérias multirresistente e variáveis clínicas e epidemiológicas no modelo múltiplo

Variáveis	RC [IC 95%]	Valor-p
Estado de imunossupressão	8,48 [2,54; 28,35]	0,001

RC: razão de chances, valores-p obtidos por meio de modelo de regressão logística em abordagem múltipla.

4 DISCUSSÃO

Programas de gestão de antimicrobianos são fundamentais para reduzir o desenvolvimento de resistência bacteriana. Com isso, muitos estudos têm demonstrado redução do consumo de antibióticos após a implantação desta ferramenta.^(3,16,25-28)

No presente estudo, houve evidências de redução no consumo total de antimicrobianos, no consumo de glicopeptídeos, cefalosporinas de primeira e segunda geração, fluoroquinolonas, carbapenêmicos e sulfonamidas após a implantação da ferramenta tecnológica.

Também, foram observadas evidências de redução na resistência no período pós-implantação da ferramenta dos agentes da classe Enterobacterales aos antimicrobianos das classes cefalosporinas de primeira e segunda geração e cefalosporinas de terceira e quarta geração; dos agentes da classe BGNF aos aminoglicosídeos e dos agentes da classe *Staphylococcus aureus* à oxacilina. Foi observada correlação positiva e importante entre consumo e resistência de Enterobacterales a cefalosporinas de primeira e segunda geração e correlação positiva e moderada entre consumo e resistência de Enterobacterales a fluoroquinolonas.

Esses achados são compatíveis com estudos prévios, os quais também observaram redução na resistência após a implantação de um programa de gestão.^(3,27) Entretanto, o estudo realizado por Smith et al., não observou mudanças estatisticamente significantes na resistência antimicrobiana, apesar de ter reduzido o consumo de antibióticos de amplo espectro. Segundo o autor, pode ser explicado pelo tempo de estudo, pois pode levar mais de um ano para ter efeito sobre o ecossistema microbiano de um grande hospital.⁽²⁸⁾

Muitos estudos demonstraram que o uso exclusivo de uma classe específica de antimicrobiano causa desenvolvimento de resistência a esta classe. Um estudo implantou o uso heterogêneo por meio do monitoramento e supervisão periódica dos antibióticos, de acordo com o consumo, e observou reduções significativas nas taxas de isolamento de bactérias Gram-negativas resistentes, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* e organismos MR.⁽²⁹⁾

Outro estudo verificou redução na resistência antimicrobiana para quase todos os antimicrobianos, com exceção da cefazolina e ampicilina/sulbactam, os

quais tiveram seu consumo aumentado após a implantação do programa, pois eram drogas de escolha para substituição.⁽³⁾

Conforme supracitado, foi observado redução na proporção da resistência das Enterobacterales às cefalosporinas. Altas taxas de resistência a penicilinas e cefalosporinas foram detectadas em isolados clínicos de pacientes em UTI no Vietnã, Índia e Nepal. Outro estudo evidenciou que 83,13% dos isolados clínicos de *Escherichia coli*, 78,84% de *Klebsiella pneumoniae*, e 66,67% de *Proteus mirabilis* eram produtores de ESBL.⁽⁹⁾ Este achado evidencia a importância no controle de antimicrobianos e a importância da ferramenta tecnológica para a otimização neste controle.

Basicamente, há duas estratégias principais que são utilizadas: auditoria prospectiva com *feedback* e aprovação prévia. Na primeira estratégia, revisões de prescrições com *feedback* sobre os antibióticos usados são realizados após a prescrição. No segundo, os comentários e as aprovações de prescrições de antibióticos são feitos antes do início da terapia.⁽⁷⁾

Estudos sugerem que, embora a auditoria prospectiva e o *feedback* possam ser úteis, provavelmente não são suficientes, sendo necessário restrição e pré-autorização antimicrobiana.⁽³⁰⁾ Contudo, segundo Dickerson et al., educação de prescritores, aplicação de diretrizes à prática clínica, atividades de auditoria e *feedback*, e intervenções multifacetadas tiveram um efeito na alteração da prescrição de antibióticos.⁽¹⁵⁾ Também, de acordo com os estudos em pacientes adultos, análises pós-prescrição com *feedback* podem ter um impacto maior na redução do uso de antimicrobianos em comparação com autorização de pré-prescrição, devido a sua abordagem mais restritiva, ao qual pode levar a conflitos, que são evitáveis com uma abordagem educacional-persuasiva.⁽³¹⁾

No presente estudo, não houve medidas restritivas, apenas auditoria prospectiva das prescrições de antimicrobianos e *feedback*. Mesmo sem medidas restritivas, pode-se observar redução no consumo total de antibióticos e alteração no perfil de resistência de algumas classes de bactérias. Portanto, conclui-se que é uma medida eficaz para o controle de bactérias MR. Contudo, políticas de restrição são efetivas em alterar padrões de resistências específicos,⁽¹⁵⁾ podendo ser adequados em casos de surtos de infecção por bactéria MR específica.

Uma revisão sistemática, que analisou 113 estudos em pacientes pediátricos, verificou que o resultado mais comumente relatado foi uma mudança na

prescrição de antimicrobianos, com menos ênfase na resistência.⁽¹⁸⁾ Na tabela 17, está resumido os principais estudos sobre o impacto dos programas de gestão de antimicrobianos em ambientes pediátricos.

No presente estudo, além da redução no consumo de antimicrobianos com o programa de gestão, uma redução na taxa de resistência também foi observada, demonstrando que auditoria prospectiva e *feedback* podem trazer resultados importantes.

Tabela 17. Principais estudos sobre o impacto dos programas de gestão de antimicrobianos

Autor e ano de publicação	Sítio de avaliação	Estratégia	Tipo de controle	Principais resultados
Horikoshi et al. ⁽¹⁶⁾	Único centro; Centro Médico Infantil	Auditoria prospectiva, relatório e pré-autorização	Consumo de carbapenem; taxas de resistência de <i>P. aeruginosa</i> ao meropenem e taxas de resistência de <i>E.coli</i> e <i>K. pneumoniae</i> a imipenem.	Diminuição significativa da taxa de resistência de <i>P. aeruginosa</i> a carbapenem
Melendo et al. ⁽¹⁹⁾	Único centro	Auditoria prospectiva e <i>feedback</i>	Tempo de tratamento dos antibióticos intravenosos prescritos mais de 7 dias	61,3% de adesão a recomendações, com redução do tratamento em 8,75%
Metz et al. ⁽²⁶⁾	Único centro; hospital pediátrico de cuidados secundários	Auditoria prospectiva e <i>feedback</i>	Tratamento de acordo com o livro publicado por a Sociedade Alemã de Doenças Infecciosas Pediátricas; consumo dos antibióticos	Adesão às diretrizes aumentou de 33 a 63%; o consumo de cefalosporinas diminuiu (-60%)
Zhang et al. ⁽²⁷⁾	Único centro, Centro pediátrico de um hospital terciário	Auditoria prospectiva e <i>feedback</i>	Consumo de antibióticos, isolamento de organismos MR e taxa de resistência dos antibióticos	Diminuição no consumo médio total; redução do isolamento de organismos MR (6,9%); redução na taxa de resistência dos antibióticos
Velasco-Arnaiz et al. ⁽³¹⁾	Único centro	Revisão prospectiva com <i>feedback</i> e pré-autorização para antimicrobianos selecionados	Consumo de antibióticos	Diminuição do uso total de antibióticos (p=0,002)
Stultz et al. ⁽³²⁾	Único centro	Auditoria prospectiva, <i>feedback</i> e implementação de diretrizes	Consumo de meropenem e taxa de suscetibilidade da <i>P. aeruginosa</i>	Aumento na suscetibilidade de 89-98% entre 2011 e 2017 (P<0,001)

continua...

...continuação				
Barbieri et al. ⁽³³⁾	Multicêntrico	Comparação de dois programas de controle de antimicrobiano	Taxa de prescrição de antibióticos de amplo espectro	Diminuição nas taxas de prescrição para implantação de diretrizes clínicas e palestras anuais em comparação a implantação de diretrizes clínicas
Schwenk et al. ⁽³⁴⁾	Único centro, UITP cardíaca	Auditoria prospectiva e <i>feedback</i>	Consumo de antibióticos	O uso médio diminuiu 20%

Foi observado que no ano de 2007 houve um consumo de antimicrobianos total maior em relação aos demais anos do estudo. A diminuição subsequente do consumo pode estar relacionada a diminuição das IRAS, que também tiveram uma queda na ocorrência após 2007. Isto porque em 2007 deu início a implantação pelo SCIH de *bundles* de prevenção de IRAS para redução dos indicadores. Portanto, além da implantação da ferramenta tecnológica, medidas implantadas pelo SCIH podem ter contribuído para a redução do consumo e da taxa de resistência dos antimicrobianos, contudo, é evidente a relevância da ferramenta tecnológica na contribuição destes resultados, visto a correlação do consumo versos resistência.

Em relação aos fatores clínicos e epidemiológicos, foi observado que o estado de imunossupressão é um fator associado ao desenvolvimento de bactérias MR em pacientes com IRAS, em que RC=8,97. Contudo, não foram observadas evidências de associação significativa de infecção por bactérias MR com as demais variáveis clínicas e epidemiológicas, o que pode ser explicado pelo fato de que os pacientes internados na UTIP é uma população altamente heterogênea, caracterizada por diferentes doenças de base médicas, a qual poderia ter influência sobre a análise e deturpado o impacto de diferentes fatores associados.

Um estudo retrospectivo de caso-controle, conduzido em uma UTI adulta, mostrou o estado de imunossupressão como fator independente associado à resistência ($p=0,001$).⁽³⁵⁾ Este não difere dos achados do presente estudo na população pediátrica. Especula-se que, este resultado é devido ao fato de que pacientes imunossuprimidos estão mais propensos a adquirir infecção por conta do seu sistema imunológico debilitado e, por conseguinte, fazem uso de antibióticos em demasia.

Estudos corroboram com o fato de que a idade não está associada à aquisição de infecções por bactérias MR, assim como o presente estudo.^(13,21,36,37) Todavia, há estudos que contradizem estes achados.

Um estudo observacional retrospectivo em crianças mostrou que o período não neonatal foi significativamente associado à infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems ($p<0,05$).⁽³⁸⁾

Outro estudo prospectivo observacional verificou que a taxa de resistência bacteriana, especialmente *Escherichia coli* MR e produtoras de ESBL (β -lactamase de espectro estendido), foi maior em crianças com menos de um ano ($p=0,026$).⁽⁸⁾ Asensio et al. verificaram os fatores de risco para infecção por *Klebsiella pneumoniae* e mostrou que, uma idade menor que 12 semanas foi fator de risco independente associado à infecção por bactérias MR (RC 13,1).⁽³⁹⁾ Todavia, os estudos supracitados podem diferir dos achados do presente estudo por se tratarem especificamente de bactérias Gram-negativas.

Assim como o presente estudo, outros estudos não encontraram associação do gênero como fator de risco para bactérias MR.^(8,35-37,40) Por outro lado, um estudo prospectivo em um único centro mostrou que o gênero feminino foi fator de risco independente para infecções hospitalares MR ($p=0,02$).⁽¹³⁾ Em contra partida, um estudo multicêntrico observou que o gênero masculino foi associado a maior taxa de infecção por bactérias MR ($p=0,21$), todavia se trata apenas de infecções por Gram-negativos em infecções de corrente sanguínea (ICS).⁽⁴¹⁾

A maior incidência de microrganismos Gram-positivos encontrados neste estudo não corrobora com a literatura prévia.^(10,11) Entretanto, Virano et al. verificaram que as bactérias Gram-positivas foram prevalentes entre ICS laboratorialmente confirmada (68,4% dos casos).⁽⁴²⁾

Outros estudos identificaram SCN como o patógeno mais comum relacionado a infecções hospitalares da corrente sanguínea em UTIP.^(4,13) De acordo com dados nacionais, SCN também foi o mais prevalente em IPCS associados ao CVC em pacientes de UTIP.⁽¹²⁾ Esta descoberta ressalta a necessidade de direcionar intervenções focadas na prevenção de ICS. A educação do pessoal de saúde sobre o uso de cateter intravascular e procedimentos em UTIs provou que é medida eficaz para reduzir a taxa de ICS associadas ao acesso central em terapia intensiva pediátrica.⁽¹¹⁾

Tfifha et al. também não demonstraram relação de organismos MR e uso de antibióticos.⁽⁴³⁾ Contudo, a maioria dos estudos disponíveis na literatura associam organismos MR e uso prévio de antimicrobianos.^(11,13,21,39,44,45)

Estima-se que, 40-80% dos pacientes na UTI pediátrica recebem antibióticos,⁽⁸⁾ e o amplo uso de antimicrobianos em pacientes internados na UTIP pode ser explicado pela dificuldade em distinguir entre processo infeccioso e não infeccioso da síndrome da resposta inflamatória sistêmica.⁽¹⁹⁾ Acredita-se que, devido à considerável taxa de uso dessa classe de medicamentos nesta população, pode não ter impactado na diferença do consumo entre os grupos do estudo e que, provavelmente, com aumento do tamanho amostral, poderia ser observado esta diferença. Apesar da não evidência de associação, minimizar o uso desnecessário de antibióticos é um princípio fundamental da gestão antimicrobiana.⁽⁴⁶⁾

Este estudo possui algumas limitações por seu desenho retrospectivo e conduzido em um único centro, não podendo ser extrapolado para outras realidades. Outra limitação é o número da amostra, que, por se tratar de uma amostra de conveniência, é menor quando comparado a estudos prévios. Contudo, mais de 300 estudos realizados no cenário adulto já foram publicados, enquanto apenas 113 estudos nos últimos doze anos foram realizados em ambientes pediátricos.⁽¹⁸⁾ O presente estudo é um dos primeiros estudos em pediatria que demonstram, além da redução no consumo de antimicrobianos, uma redução na taxa de resistência. Ademais, é válido citar que é um estudo observacional de 12 anos.

5 CONCLUSÕES

1. Após a implantação da ferramenta tecnológica, há evidências de redução no consumo de glicopeptídeos, cefalosporinas de primeira e segunda geração, fluoroquinolonas, carbapenêmicos e sulfonamidas, assim como o consumo total de antibióticos;

2. Há evidências de redução na proporção de resistência no período após a implantação da ferramenta tecnológica de Enterobacterales, bacilos Gram-negativos não fermentadores e *Staphylococcus aureus*;

3. Observou-se correlação positiva e importante entre consumo e resistência de Enterobacterales a cefalosporinas de primeira e segunda geração, e correlação positiva e moderada entre consumo e resistência de Enterobacterales a fluoroquinolonas após a implantação da ferramenta tecnológica;

4. Há associação significativa de infecção por bactérias multirresistentes com pacientes imunossuprimidos.

Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20190205.

15. Dickerson LM, Mainous AG 3rd, Carek PJ. The pharmacist's role in promoting optimal antimicrobial use. *Pharmacotherapy*. 2000;20(6):711-23.

16. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, et al. Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int J Infect Dis*. 2017;64:69-73.

17. Klatte JM. Pediatric antimicrobial stewardship programs: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*. 2020;11:245–55.

18. Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):3.

19. Melendo S, Fernández-Polo A, Asens IC, Mendoza-Palomar N, Barnés-Mayolas M, Soler-Palacín P; Grupo PROA-NEN; Miembros del Grupo PROA-NEN. Prescription quality of prolonged antibiotherapy in pediatrics. Impact of ASP program interventions. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39(3):134-8.

20. National Healthcare Safety Network. Identifying healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 2020 Oct 9]. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC_IdentifyingHAIs_NHSNcurrent.pdf

21. Zaha DC, Kiss R, Heged C, Gesztelyi R, Bombicz M, Muresan M, et al. Recent advances in investigation, prevention, and management of Healthcare-Associated Infections (HAIs): resistant multidrug strain colonization and its risk factors in an intensive care unit of a university hospital. *Biomed Res Int*. 2019;2510875.

22. Rodloff A, Bauer T, Ewig S, Kujath P, Müller E. Susceptible, intermediate, and resistant – the intensity of antibiotic action. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(39):657–62.

23. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP). About chronic diseases [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 2020 Oct 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/index.htm>

24. Centers for Disease Control and Prevention. Environmental infection control guidelines: guidelines for environmental infection control in health-care facilities (2003) [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [cited 2020 Oct 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/environmental/index.html>

25. Giacobbe DR, Del Bono V, Mikulska M, Gustinetti G, Marchese A, Mina F, et al. Impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship project in a large teaching hospital in northern Italy. *Infection*. 2017;45:849–56.

26. Metz J, Oehler P, Burggraf M, Burdach S, Behrends U, Rieber N. Improvement of guideline adherence after the implementation of an antibiotic stewardship program in a secondary care pediatric hospital. *Pediatric ABS Secondary Care Hospital*. 2019;7:1-6.

27. Zhang ZZ, Chen F, Chen JZ. Introducing an antibiotic stewardship program in a pediatric center in China. *World J Pediatr*. 2018;14(3):274–9.

28. Smith T, Philmon CL, Johnson GD, Ward WS, Rivers LL, Williamson SA, et al. Antimicrobial stewardship in a community hospital: attacking the more difficult problems. *Hosp Pharm*. 2014;49(9):839–46.
29. Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Takahashi Y, et al. Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect*. 2010;75(1):28–32.
30. Dassner AM, Giroto JE. Evaluation of a second-sign process for antimicrobial prior authorization. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(2):113-8.
31. Velasco-Arnaiz E, Simó-Nebot S, Ríos-Barnés M, Ramos MG, Monsonís M, Urrea-Ayala M, et al. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program in antimicrobial use and quality of prescriptions in a referral children's hospital. *J Pediatr*. 2020;225:222-30.
32. Stultz JS, Arnold SR, Shelton CM, Bagga B, Lee KR. Antimicrobial stewardship impact on pseudomonas aeruginosa susceptibility to meropenem at a tertiary pediatric institution. *Am J Infect Control*. 2019;47(12):1513-5.
33. Barbieri E, De Luca M, Minute M, D'Amore C, Atti ML, Martelossi S, et al. Impact and sustainability of antibiotic stewardship in pediatric emergency departments: why persistence is the key to success. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(12):867.
34. Schwenk HT, Kruger JF, Sacks LD, Wood MS, Qureshi L, Bio LL. Use of prospective audit and feedback to reduce antibiotic exposure in a pediatric cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(3):e224-32.
35. Magira EE, Islam S, Niederman MS. Multi-drug resistant organism infections in a medical ICU: association to clinical features and impact upon outcome. *Med Intensiva*. 2018;42(4):225-34.
36. Yang MA, Lee J, Choi EH, Lee HJ. Pseudomonas aeruginosa bacteremia in children over ten consecutive years: analysis of clinical characteristics, risk factors of multi-drug resistance and clinical outcomes. *J Korean Med Sci*. 2011;26(5):612-8.
37. Brindha SM, Jayashree M, Singhi S, Taneja N. Study of nosocomial urinary tract infections in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr*. 2011;57(5):357-62.
38. Huang Y, Qian M, Zhang S, Xu J, Li H, Chen Y, et al. Analysis of drug resistance of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in children and its risk factors. *Acta Medica Mediterranea*. 2019;35:3417-22.
39. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, et al. Outbreak of a multiresistant Klebsiella pneumonia strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):55-60.
40. Fang C, Chen X, Zhou M. Epidemiology and cytokine levels among children with nosocomial multidrug-resistant acinetobacter baumannii complex in a tertiary hospital of eastern China. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161690.
41. Ivády B, Kenesei E, Toth-Heyn P, Kertész G, Tárkányi K, Kassa C, et al. Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children. *Infection*. 2016;44(3):309-21.

42. Virano S, Scolfaro C, Garazzino S, De Intinis C, Ghisetti V, Raffaldi I, et al. Medical care related laboratory-confirmed bloodstream infections in paediatrics. *Infez Med.* 2015;23(2):117-24.
43. Tifha M, Ferjani A, Mallouli M, Mlika N, Abroug S, Boukadida J. Carriage of multidrug-resistant bacteria among pediatric patients before and during their hospitalization in a tertiary pediatric unit in Tunisia. *Libyan J Med.* 2018;13(1):1419047.
44. Renk H, Stoll L, Neunhoeffler F, Hölzl F, Kumpf M, Hofbeck M, et al. Suspicion of respiratory tract infection with multidrug-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and risk factors from a paediatric intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):163-71.
45. Buys H, Muloiwa R, Bamford C, Eley B. Klebsiellapneumoniae bloodstream infections at a South African children's hospital 2006-2011, a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):570-80.
46. Guillaumet CV, Kollef MH. "Does this patient have..." "Is this patient at risk for infection with multidrug resistant bacteria?" *Intensive Care Med.* 2017;43(3):436–9.

Abstract

Introduction: Antimicrobial stewardship and infection control programs are mandatory for combating resistance in nosocomial environments. Information technology is a tool for improving quality and safety in health care. **Purpose:** To describe antimicrobials' use in patients admitted to pediatric intensive care unit comparing before and after the implementation of the technological tool; to assess whether antimicrobial use increased the development of bacterial resistance; to investigate factors associated with multi-resistant bacteria. **Methods:** This was a retrospective case-control study conducted from January 1, 2007 to December 31, 2018 in a pediatric intensive care unit. **Results:** We observed a decrease in use of glycopeptide antibiotics ($p=0.043$), 1st and 2nd generation cephalosporins ($p=0.012$), fluoroquinolones ($p=0.041$), carbapenems ($p=0.004$), sulfonamides ($p=0.001$), and in the total antimicrobial consumption ($p=0.037$) after the implementation of the technological tool. For gram-negative bacilli fermenter species class agents, there was evidence of a decrease in resistance in the period 2013-2018 in relation to the period 2007-2012 to antimicrobials in the 1st and 2nd generation cephalosporins ($p=0.041$), and 3rd and 4th generation cephalosporins ($p=0.028$). In addition, we observed a decrease in the resistance of gram-negative bacilli fermenter species class agents to aminoglycosides ($p=0.016$), as well as evidence of decrease resistance of agents of the *Staphylococcus aureus* class to oxacillin ($p<0.001$). In the investigation of associated factors, we observed evidence of a clear association of infection by multi-resistant bacteria among immunosuppressed patients ($p<0.001$). **Conclusion:** The technological tool reduces the use of some classes of antimicrobials, decreases the resistance proportion, and demonstrates the importance of controlling the development of multi-resistant bacteria. The variable "immunosuppression status" was found as a factor associated with the risk of infection by multi-resistant bacteria.

Keywords: Antimicrobial stewardship; Drug resistance, multiple; Intensive care units, pediatric; Risk factors

Apêndices

Apêndice 1. Consumo anual de agentes antimicrobianos por pacientes pediátricos internados na unidade de terapia intensiva pediátrica

Consumo anual de agentes antimicrobianos por pacientes

Agente antimicrobiano	Consumo de antimicrobianos (DOT/1000 pacientes-dia) por ano											
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Glicopeptídeo												
Vancomicina	298,97	111,75	105,40	109,57	85,15	66,12	60,66	58,84	71,67	58,95	79,61	61,19
Aminoglicosídeos	104,03	47,19	16,69	51,23	57,10	69,47	42,38	29,91	33,10	35,96	15,79	31,05
Amicacina	59,98	21,94	7,03	46,75	54,16	67,64	32,41	28,44	29,45	34,25	14,68	27,63
Gentamicina	44,05	25,25	9,66	4,49	2,94	1,83	9,97	1,47	3,65	1,71	1,11	3,42
Cefalosporinas de 1ª e 2ª geração	91,85	60,43	84,32	72,18	49,92	67,64	68,98	60,31	56,61	48,43	59,37	39,04
Cefalotina	3,75	4,55	1,76	3,37	0,65	0,30	0,00	1,23	0,23	0,00	0,00	0,91
Cefuroxima	88,10	55,88	82,56	68,81	49,27	67,34	68,98	59,08	56,38	48,43	59,37	38,13
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	583,88	180,05	247,26	180,25	198,04	215,42	219,94	226,77	209,77	284,74	219,03	229,22
Ceftazidima	54,36	14,49	13,61	8,60	5,55	10,97	32,13	17,90	9,59	7,09	2,22	3,42
Ceftriaxona	318,65	97,27	148,00	121,17	119,41	143,21	147,92	141,21	146,31	238,99	165,89	189,73
cefepima	210,87	68,29	85,64	50,49	73,08	61,24	39,89	67,66	53,87	38,65	50,92	36,07
Fluoroquinolonas	100,28	18,63	79,93	47,49	32,30	45,70	46,26	38,00	36,75	24,71	27,80	23,29
Ciprofloxacino	94,66	17,80	30,30	22,81	16,64	9,14	28,53	25,99	28,53	8,07	12,68	18,04
Levofloxacino	5,62	0,83	49,63	24,68	15,66	36,56	17,73	12,01	8,22	16,63	15,12	5,25

continua...

...continuação

Carbapenêmicos	253,98	56,29	170,84	178,01	140,29	180,38	143,77	115,96	88,79	40,85	69,16	98,40
Meropenem	227,74	50,08	169,52	178,01	140,29	180,38	139,89	113,51	85,60	38,65	69,16	97,49
Imipenem	26,24	6,21	0,88	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,20	0,00	0,00	0,00
Ertapenem	0,00	0,00	0,44	0,00	0,00	0,00	3,88	2,45	0,00	2,20	0,00	0,91
Penicilina	73,10	51,74	16,69	26,18	17,62	23,46	23,27	13,97	15,52	18,10	6,00	7,99
Penicilina com inibidor da β-lactamase	87,16	18,21	4,83	9,35	19,25	37,48	19,94	25,50	54,78	37,43	26,91	31,96
Amoxicilina/Clavulanato	39,36	5,38	2,64	6,36	4,57	9,45	8,03	11,77	10,50	18,35	8,67	4,34
Ampicilina/Sulbactam	3,75	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,98	1,14	0,00	0,00	0,00
Piperacilina/Tazobactam	44,05	12,83	2,20	2,99	14,68	28,03	11,91	12,75	43,14	19,08	18,23	27,63
Sulfonamidas												
Sulfametoxazol/Trimetop rima	102,16	36,01	85,64	19,45	89,40	45,40	59,56	15,20	7,53	9,54	6,23	4,57

DOT: *Days of Therapy*.

Apêndice 2. Perfil de resistência anual dos agentes aos antimicrobianos

Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe Enterobacterales														
Classe de Antimicrobiano	Resultado do Antibiógrama	Ano												Total (N=70)
		2007 (n=9)	2008 (n=9)	2009 (n=1)	2010 (n=7)	2011 (n=6)	2012 (n=4)	2013 (n=9)	2014 (n=2)	2015 (n=5)	2016 (n=1)	2017 (n=7)	2018 (n=10)	
Penicilina, n(%)	Sensível	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (100,0)	2 (28,6)	3 (30,0)	10 (15,4)
	Intermediário	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
	Resistente	8 (88,9)	6 (85,7)	1 (100,0)	5 (83,3)	6 (100,0)	3 (100,0)	7 (87,5)	2 (100,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	5 (71,4)	7 (70,0)	54 (83,1)
	Total	9	7	1	6	6	3	8	2	5	1	7	10	65
Penicilina com inibidor da β-lactamase, n(%)	Sensível	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (40,0)	1 (25,0)	2 (22,2)	1 (50,0)	0 (0,0)		2 (33,3)	6 (60,0)	17 (25,8)
	Intermediário	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (25,0)		0 (0,0)	1 (10,0)	5 (7,6)
	Resistente	6 (66,7)	8 (88,9)	1 (100,0)	6 (85,7)	3 (60,0)	3 (75,0)	6 (66,7)	1 (50,0)	3 (75,0)		4 (66,7)	3 (30,0)	44 (66,7)
	Total	9	9	1	7	5	4	9	2	4		6	10	66
Cefalosporina de 1ª e 2ª geração, n(%)	Sensível	2 (22,2)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (25,0)	2 (22,2)	1 (50,0)	2 (40,0)	1 (100,0)	4 (66,7)	6 (85,7)	22 (33,8)
	Intermediário	1 (11,1)	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (9,2)
	Resistente	6 (66,7)	6 (66,7)	1 (100,0)	6 (85,7)	3 (60,0)	2 (50,0)	6 (66,7)	1 (50,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (14,3)	37 (56,9)
	Total	9	9	1	7	5	4	9	2	5	1	6	7	65
Cefalosporina de 3ª e 4ª geração, n(%)	Sensível	7 (77,8)	5 (55,6)	0 (0,0)	3 (42,9)	4 (66,7)	2 (50,0)	6 (66,7)	2 (100,0)	4 (80,0)	1 (100,0)	6 (85,7)	9 (90,0)	49 (70,0)
	Resistente	2 (22,2)	4 (44,4)	1 (100,0)	4 (57,1)	2 (33,3)	2 (50,0)	3 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (10,0)	21 (30,0)
	Total	9	9	1	7	6	4	9	2	5	1	7	10	70
Aminoglicosídeos, n(%)	Sensível	8 (88,9)	8 (88,9)	0 (0,0)	4 (57,1)	3 (60,0)	3 (75,0)	7 (77,8)	2 (100,0)	2 (50,0)		6 (100,0)	10 (100,0)	53 (80,3)
	Intermediário	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,0)
	Resistente	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (100,0)	2 (28,6)	2 (40,0)	1 (25,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (25,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	11 (16,7)
	Total	9	9	1	7	5	4	9	2	4		6	10	66
Carbapenêmicos, n(%)	Sensível	9 (100,0)	9 (100,0)	1 (100,0)	6 (85,7)	6 (100,0)	3 (75,0)	7 (77,8)	2 (100,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	7 (100,0)	10 (100,0)	66 (94,3)
	Intermediário	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
	Resistente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,3)
	Total	9	9	1	7	6	4	9	2	5	1	7	10	70
Fluoroquinolonas, n(%)	Sensível	7 (77,8)	8 (88,9)	0 (0,0)	4 (57,1)	5 (83,3)	3 (75,0)	4 (44,4)	2 (100,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	7 (100,0)	9 (90,0)	55 (78,6)
	Intermediário	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
	Resistente	2 (22,2)	1 (11,1)	1 (100,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	1 (25,0)	5 (55,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	14 (20,0)
	Total	9	9	1	7	6	4	9	2	5	1	7	10	70
Sulfonamidas, n(%)	Sensível	5 (71,4)	6 (75,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)		13 (59,1)
	Resistente	2 (28,6)	2 (25,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)		1 (100,0)		1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0,0)		9 (40,9)
	Total	7	8	1	1	1		1		1	1	1		22
Macrolídeos, n(%)	Sensível					1 (100,0)				1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)		4 (100,0)
	Total					1				1	1	1		4
Monobactams, n(%)	Sensível	7 (77,8)	7 (77,8)	0 (0,0)	3 (42,9)	4 (66,7)	2 (50,0)	1 (50,0)						24 (63,2)
	Intermediário	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)						2 (5,3)
	Resistente	2 (22,2)	1 (11,1)	1 (100,0)	4 (57,1)	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (50,0)						12 (31,6)
	Total	9	9	1	7	6	4	2						38
Nitrofuranos, n(%)	Sensível	1 (33,3)	3 (100,0)					1 (100,0)						5 (71,4)
	Intermediário	1 (33,3)	0 (0,0)					0 (0,0)						1 (14,3)
	Resistente	1 (33,3)	0 (0,0)					0 (0,0)						1 (14,3)
	Total	3	3					1						7
Cloranfenicol, n(%)	Sensível					1 (100,0)								1 (100,0)
	Total					1								1

Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe Bacilo Gram-negativo Não Fermentador

Classe de Antimicrobiano	Resultado do Antibiograma	Ano												Total (N=59)
		2007 (n=9)	2008 (n=7)	2009 (n=3)	2010 (n=5)	2011 (n=7)	2012 (n=2)	2013 (n=4)	2014 (n=4)	2015 (n=5)	2016 (n=3)	2017 (n=3)	2018 (n=7)	
Penicilina com inibidor da β -lactamase, n(%)	Sensível	7 (87,5)	2 (33,3)	1 (33,3)	4 (100,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	5 (100,0)	2 (66,7)	2 (100,0)	1 (100,0)	32 (72,7)
	Intermediário	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)
	Resistente	1 (12,5)	4 (66,7)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (22,7)
	Total	8	6	3	4	4	2	2	4	5	3	2	1	44
Cefalosporina de 3ª e 4ª geração, n(%)	Sensível	7 (87,5)	3 (42,9)	1 (33,3)	4 (80,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	3 (75,0)	4 (100,0)	3 (100,0)	2 (66,7)	5 (100,0)	37 (72,5)
	Intermediário	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,9)
	Resistente	1 (12,5)	4 (57,1)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	12 (23,5)
	Total	8	7	3	5	3	2	4	4	4	3	3	5	51
Aminoglicosídeos, n(%)	Sensível	4 (50,0)	3 (50,0)	1 (33,3)	3 (75,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	3 (75,0)	4 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	4 (100,0)	32 (69,6)
	Intermediário	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)
	Resistente	3 (37,5)	3 (50,0)	2 (66,7)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (28,3)
	Total	8	6	3	4	3	2	2	4	4	3	3	4	46
Carbapenêmicos, n(%)	Sensível	7 (87,5)	7 (100,0)	1 (33,3)	4 (80,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	1 (25,0)	4 (80,0)	2 (66,7)	1 (50,0)	5 (100,0)	39 (75,0)
	Intermediário	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,8)
	Resistente	1 (12,5)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	11 (21,2)
	Total	8	7	3	5	4	2	4	4	5	3	2	5	52
Fluoroquinolonas, n(%)	Sensível	8 (88,9)	6 (85,7)	1 (33,3)	3 (75,0)	6 (85,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	3 (100,0)	2 (66,7)	6 (100,0)	43 (79,6)
	Resistente	1 (11,1)	1 (14,3)	2 (66,7)	1 (25,0)	1 (14,3)	2 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	11 (20,4)
	Total	9	7	3	4	7	2	2	4	4	3	3	6	54
Sulfonamidas, n(%)	Sensível	1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	3 (100,0)		1 (50,0)					3 (100,0)	10 (76,9)
	Resistente	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (50,0)					0 (0,0)	3 (23,1)
	Total	1	1	2	1	3		2					3	13
Monobactams, n(%)	Sensível	4 (50,0)	2 (40,0)	1 (100,0)	2 (50,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)					10 (34,5)
	Intermediário	3 (37,5)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (33,3)	2 (100,0)	0 (0,0)	4 (100,0)					12 (41,4)
	Resistente	1 (12,5)	2 (40,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)					7 (24,1)
	Total	8	5	1	4	3	2	2	4					29

Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe *Enterococcus*

[illegible]

Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe *Staphylococcus aureus*

Classe de Antimicrobiano	Resultado do Antibiógrama	Ano												Total (N=33)
		2007 (n=5)	2008 (n=7)	2009 (n=1)	2010 (n=1)	2011 (n=2)	2012 (n=0)	2013 (n=3)	2014 (n=1)	2015 (n=2)	2016 (n=2)	2017 (n=5)	2018 (n=4)	
Penicilinas, n(%)	Sensível	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)		1 (33,3)	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)	15 (45,5)
	Resistente	5 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (50,0)		2 (66,7)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (54,5)
	Total	5	7	1	1	2		3	1	2	2	5	4	33
Penicilina com inibidor da β-lactamase, n(%)	Sensível	1 (33,3)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)									3 (27,3)
	Intermediário	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)									1 (9,1)
	Resistente	2 (66,7)	3 (50,0)	1 (100,0)	1 (100,0)									7 (63,6)
	Total	3	6	1	1									11
Cefalosporina de 1ª e 2ª geração, n(%)	Sensível	2 (50,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)									6 (46,2)
	Resistente	2 (50,0)	3 (42,9)	1 (100,0)	1 (100,0)									7 (53,8)
	Total	4	7	1	1									13
Aminoglicosídeos, n(%)	Sensível	5 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)		3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)	33 (100,0)
	Total	5	7	1	1	2		3	1	2	2	5	4	33
Glicopeptídeos, n(%)	Sensível	5 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)		3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	32 (100,0)
	Total	5	7	1	1	2		3	1	2	2	5	3	32
Fluoroquinolonas, n(%)	Sensível	2 (50,0)	4 (66,7)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)		3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)	27 (87,1)
	Intermediário	2 (50,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (12,9)
	Total	4	6	1	1	2		3	1	2	2	5	4	31
Sulfonamidas, n(%)	Sensível					2 (100,0)		3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	18 (100,0)
	Total					2		3	1	2	2	5	3	18
Tetraciclinas, n(%)	Sensível	5 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)									14 (100,0)
	Total	5	7	1	1									14
Oxazolidinonas, n(%)	Sensível	5 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)		3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)	33 (100,0)
	Total	5	7	1	1	2		3	1	2	2	5	4	33
Lincosamidas, n(%)	Sensível	5 (100,0)	6 (85,7)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (50,0)		2 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	4 (80,0)	2 (50,0)	25 (78,1)
	Resistente	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)		0 (0,0)	1 (100,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (50,0)	7 (21,9)
	Total	5	7	1	1	2		2	1	2	2	5	4	32
Macrolídeos, n(%)	Sensível	2 (40,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		2 (66,7)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	4 (80,0)	2 (50,0)	17 (51,5)
	Resistente	3 (60,0)	3 (42,9)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)		1 (33,3)	1 (100,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (50,0)	16 (48,5)
	Total	5	7	1	1	2		3	1	2	2	5	4	33
Ansamicinas, n(%)	Sensível	5 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)		3 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)		23 (100,0)
	Total	5	7	1	1	2		3	1	1	1	1		23
Nitrofuranos, n(%)	Sensível				1 (100,0)								1 (100,0)	2 (100,0)
	Total				1								1	2
Cloranfenicol, n(%)	Sensível	3 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)									12 (100,0)
	Total	3	7	1	1									12
lipopeptídeo cíclico, n(%)	Sensível												1 (100,0)	1 (100,0)
	Total												1	1

Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe *Staphylococcus coagulase* negativo

[illegible]

Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe *Stomacoccus*

Classe de Antimicrobiano	Resultado do Antibiograma	Ano												Total (N=1)
		2007 (n=0)	2008 (n=0)	2009 (n=0)	2010 (n=0)	2011 (n=0)	2012 (n=0)	2013 (n=0)	2014 (n=0)	2015 (n=0)	2016 (n=0)	2017 (n=1)	2018 (n=0)	
Glicopeptídeos, n(%)	sensível											1 (100,0)		1 (100,0)
	total											1		1

Perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes da classe *Streptococcus*

Classe de Antimicrobiano	Resultado do Antibiograma	Ano												Total (N=3)
		2007 (n=0)	2008 (n=0)	2009 (n=0)	2010 (n=0)	2011 (n=2)	2012 (n=0)	2013 (n=0)	2014 (n=0)	2015 (n=0)	2016 (n=1)	2017 (n=0)	2018 (n=0)	
Penicilinas, n(%)	Sensível					0 (0,0)					1 (100,0)			1 (33,3)
	Intermediário					2 (100,0)					0 (0,0)			2 (66,7)
	Total					2					1			3
Cefalosporina de 3ª e 4ª geração, n(%)	Sensível					2 (100,0)					1 (100,0)			3 (100,0)
	Total					2					1			3
Glicopeptídeos, n(%)	Sensível					2 (100,0)					1 (100,0)			3 (100,0)
	Total					2					1			3
Cloranfenicol, n(%)	Sensível					1 (100,0)								1 (100,0)
	Total					1								1

Bibliografia consultada

Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall/CRC; 1991.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica. Porto Alegre: Artmed; 2015.