

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS MÉDICAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FARMACOLOGIA CLÍNICA.**

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DE UMA INTERVENÇÃO
RESTRITIVA DO EMPREGO DE ANTIMICROBIANOS PARA O
CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR EM PACIENTES
INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

FRANCISCO IVORI DALLA COSTA

Orientador: Prof. Flávio Danni Fuchs

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, Junho de 2001.

AOS MEUS AMORES: ANDIARA, EDUARDO, SABRINA E GUSTAVO.

AGRADECIMENTOS

Essa tese é o resultado de um trabalho longo e de algum desgaste pessoal, e seria impossível sem a participação de diversas pessoas. Desejo, por isso, externar o meu agradecimento aqueles que me ajudaram na concretização desse objetivo:

À professora Dra. Leila Moreira Beltrami e demais pessoas ligadas ao Serviço de Farmacologia Clínica do HCPA, que durante esse período tive oportunidade de conviver. Essa experiência alargou minha visão de mundo e certamente a minha postura como docente na Universidade Federal de Santa Maria. Isso, por si só já valeu a pena.

Ao meu orientador e incentivador, Dr. Flávio Danni Fuchs.

Aos meus colegas do Departamento de Fisiologia e do Hospital Universitário da UFSM por permitirem o meu afastamento e me proporcionarem essa oportunidade.

Ao Programa de Pós Graduação em Medicina: Clínica Médica e Ciências Médicas, seus professores e funcionários.

A meus filhos que suportaram a minha ausência sem queixas.

A Deus pela vida e pela saúde para completar esta jornada.

SUMÁRIO

1 Introdução.....	05
2 Revisão da literatura.....	06
3 Problema.....	30
4 Objetivos.....	30
5 Referências bibliográficas.....	32

The effect of restriction in the use of antimicrobial drugs on clinical and
bacteriological outcomes in an intensive care unit.

Summary.....	40
Introduction.....	42
Results.....	45
Discussion.....	46
References.....	50
Table list.....	53-60
Figure 1.....	61

Efeitos da Restrição no Uso de Drogas Antimicrobianas Sobre Parâmetros
Clínicos e Bacteriológicos em uma Unidade de Terapia Intensiva.

Resumo.....	63
Introdução.....	65
Resultados.....	67
Discussão.....	70
Referências bibliográficas.....	73
Lista de tabelas.....	76-83
Figura 1.....	84

INTRODUÇÃO

Em agosto de 1992, o Serviço de Controle de Infecção do Hospital de Clínicas de Porto Alegre detectou um aumento da incidência de infecções causadas por *Acinetobacter baumanni*, então denominado *Acinetobacter calcoaceticus* em pacientes internados na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). A quase-totalidade dos casos correspondia a pacientes gravemente enfermos submetidos à politerapia antimicrobiana. A partir dessa data, foram tomadas diversas medidas com o intuito de combater o surto, como treinamento do pessoal de enfermagem sobre medidas preventivas com ênfase na assistência ventilatória, higiene dos colchões da UTI com solução germicida, reinstalação de todos os dispensadores com anti-séptico à base de iodo e retirada do sabão comum, instalação de álcool glicerinado nos locais onde não havia pias acessíveis. Como o problema persistiu, aventou-se uma intervenção conjunta entre os serviços de Controle de Infecção, Comissão de Medicamentos e UTI, a fim de exercer um controle rigoroso no uso de antimicrobianos, em associação com as demais medidas.

O resultado dessa intervenção não fora aferido sistematicamente até a presente data, e constitui o objetivo principal da presente tese.

O enquadramento do problema é apresentado a seguir, incluindo a revisão dos mecanismos de produção de doenças infecciosas, a etiopatogênese das infecções graves, especialmente em pacientes internados e a apresentação de intervenções que visam ao seu controle.

REVISÃO DA LITERATURA

Infecção: conceitos básicos

Infecção é um fenômeno inflamatório local e sistêmico produzido em resposta à invasão microbiana. A presença de germes não determinando sintomas ou reação imune, caracteriza a colonização, sendo o hospedeiro denominado portador. O portador também pode ser fonte disseminadora de microorganismos¹.

A infecção, no paciente internado, é caracterizada como infecção comunitária quando constatada no momento da admissão, desde que não relacionada com internação anterior. É dita infecção hospitalar quando adquirida após a internação, mesmo que venha a se manifestar após a alta. Quando se desconhecer o período de incubação do microorganismo e não houver evidência clínica ou dado laboratorial de infecção no momento da admissão, considera-se infecção hospitalar toda a manifestação clínica de infecção que se apresentar a partir de 72 horas após a admissão^{2,3,4}. As infecções hospitalares constituem grave problema de saúde pública e estão entre as principais causas de mortalidade e letalidade, aumentando o tempo de hospitalização e custos de cuidados de saúde⁵.

Na UTI, ocorrem aproximadamente 25% das infecções hospitalares e 45% dos episódios de pneumonia e bacteriemia⁶, apesar de estarem nessa unidade apenas 5 a 10% de todos os pacientes internados⁷.

A crescente complexidade das unidades de tratamento intensivo, durante as últimas três décadas, tem sido acompanhada por aumento na taxa de infecção, principalmente nos pacientes submetidos à ventilação mecânica. A combinação de monitorização invasiva, terapêuticas múltiplas e defesas afetadas aumentam a susceptibilidade desses pacientes a infecções⁸.

Nas duas últimas décadas, tem havido uma mudança acentuada no perfil da infecção nosocomial, principalmente em consequência a pressão seletiva exercida por uma grande demanda de antibióticos de largo espectro^{9,10}. No começo da era

antibiótica, quando somente a penicilina estava disponível, o *Staphylococcus aureus* era responsável por cerca de 65% dos casos. O surgimento subsequente do *Staphylococcus* produtor de penicilinase foi contornado com a utilização das penicilinas resistentes à betalactamases¹¹. Nas décadas seguintes, houve um aumento progressivo na incidência de infecções causadas por germes Gram negativos aeróbios, chegando à casa de 60% dos casos. Cerca de 30 a 35% das infecções continuaram a ser ocasionadas por *Staphylococcus sp* ou outros germes Gram positivos e em torno de 3% causadas por anaeróbios. Atualmente há um recrudescimento nas infecções por germes Gram positivos causadas principalmente por *Staphylococcus sp* resistentes à meticilina e por *Enterococcus faecalis* multirresistentes. Dentre os germes Gram negativos, os mais prevalentes são *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* e *Acinetobacter baumannii*, sendo alguns caracterizados como germes problemas por causa da alta taxa de resistência¹².

Flora prevalente no hospital:

Acinetobacter sp são cocobacilos Gram negativos aeróbicos, oxidase negativos, não-móveis, não-fermentadores de glicose que podem proliferar em uma variedade de substratos simples, tanto no solo como em reservatórios de água. Colonizam a pele em cerca de 25% das pessoas normais e a orofaringe em 7%. Têm habilidade de multiplicar-se a 30°C, mas podem ser isolados até em alimentos congelados¹³. Sobrevivem longamente em superfícies secas e são transmitidos também por escarro ou fômites. Frequentemente são encontrados em superfícies úmidas como tubulações de ar, aparelhos de nebulização, líquidos de limpeza e sabões. Sua principal forma de transmissão é, portanto, por via exógena¹⁴.

A classificação e nomenclatura desse grupo têm sofrido muitas modificações. O *Acinetobacter sp* mais frequentemente isolado, com maior capacidade de adquirir resistência a múltiplos antibióticos e também o mais freqüente causador de surtos de

infecção hospitalar era denominado *Acinetobacter calcoaceticus*, agora *Acinetobacter baumannii*¹⁵.

O *A. baumannii* tem sido descrito como causa freqüente de infecção hospitalar sendo raramente causador de infecção comunitária. Muitos isolados são apenas colonização. O local mais comum de infecção é o trato respiratório baixo. Vários fatores predispõem à infecção grave e incluem doença sistêmica debilitante, malignidade, queimaduras extensas de pele, imunossupressão e cirurgia de grande porte. A bacteriemia primária está quase sempre associada à presença de cateteres intravasculares. Meningite ocorre quase que, exclusivamente, em situações de pós operatório neurocirúrgico¹⁶.

Na década de 70, o *Acinetobacter sp* era um agente infreqüente de infecção hospitalar e geralmente sensível a antibióticos comuns como a gentamicina e as cefalosporinas. Na década de 80, começaram a ser descritos surtos de infecção hospitalar com cepas multirresistentes. Atualmente, é um patógeno bem-conhecido e epidemias com espécies multirresistentes estão aparecendo com freqüência crescente. Tais epidemias, tipicamente, ocorrem em unidades de terapia intensiva. Os fatores de risco incluem ventilação mecânica, cateterização vascular e tratamento com antibiótico de amplo espectro¹⁶.

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria Gram negativa não-fermentadora, aeróbica, largamente distribuída na natureza, podendo sobreviver e multiplicar-se em meio líquido ou superfícies úmidas até mesmo a baixas temperaturas. Também coloniza membranas mucosas de pacientes imunocomprometidos ou submetidos a múltiplos antibióticos. Tem baixa patogenicidade em hospedeiros normais, mas é resistente a muitos antibióticos e desinfetantes. Despontam nas UTIs como patógenos oportunistas. A bacteriemia é geralmente um evento terminal em pacientes críticos.

Escherichia coli é a causa mais comum de infecção urinária nosocomial. As espécies eram naturalmente sensíveis à ampicilina, porém a taxa de resistência para esse antibiótico vem aumentando, chegando a 60-70% em alguns isolados. O

mecanismo principal dessa resistência é produção de betalactamases cuja transferência se dá principalmente por meio de plasmídeos. As cefalosporinas, quinolonas e aminoglicosídeos continuam eficazes contra esta bactéria. *E.coli* não sobrevive bem no meio ambiente, por isso é fonte mais comum de infecção é por via endógena, a partir da flora intestinal¹⁷.

Klebsiela, *Enterobacter* e *Serratia spp* são germes Gram negativos semelhantes em suas manifestações clínicas e epidemiológicas, são naturalmente resistentes à ampicilina. *Enterobacter* e *Serratia* são também resistentes a cefalosporinas de primeira geração. Estas enterobactérias tem grande facilidade de adquirir e de transferir plasmídeos de resistência. No paciente internado, colonizam intestino e pele, disseminando-se nas unidades pelas mãos dos médicos ou enfermeiros. Colonizam também trato urinário e respiratório e podem produzir bacteriemia. Sobrevivem no meio ambiente úmido ou a baixas temperaturas, sendo as possíveis fontes de contaminação alimentos e fluidos de infusão.

Staphylococcus aureus tem como principal reservatório as fossas nasais anteriores. A prevalência de colonização nasal é de aproximadamente 40% entre adultos hígidos. Metade destes também transportam o microorganismo em suas mãos, sendo estas, provavelmente, o meio mais comum de transmissão dentro do hospital. É capaz de sobreviver no pó por dias ou semanas e ser transportado a grandes distâncias pelo ar.

Staphylococcus spp são os patógenos mais freqüentemente causadores de infecção nosocomial, sendo isolados principalmente na ferida cirúrgica. São naturalmente sensíveis a muitas classes de antibióticos, incluindo oxacilina, cefalosporinas, aminoglicosídeos, quinolonas e glicopeptídeos, mas muitas cepas já desenvolveram resistência simultânea a muitos desses antibióticos. A multirresistência facilita sua permanência no ambiente hospitalar e o desenvolvimento de epidemias.

Enterococcus spp, são bactérias Gram positivas encontradas nas fezes, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* são as cepas mais comuns. Causam

infecções comumente no trato urinário, nas infecções abdominais e pélvicas, apresentam-se associados com outros organismos da flora intestinal. Estão presentes em cerca de 5 a 25% das endocardites bacterianas. A freqüência de bacteriemia por *Enterococcus* está aumentando principalmente em conseqüência do uso crescente de antibióticos em pacientes críticos. A resistência à ampicilina, a glicopeptídeos ou a aminoglicosídeos, está-se tornando progressivamente mais comum, trazendo sérias dificuldades terapêuticas. Já foram descritos casos de infecção por *E. faecium* resistentes a, praticamente, todos os antibióticos¹⁸.

Vigilância epidemiológica

Vigilância epidemiológica de infecções hospitalares é a observação ativa, sistemática e contínua da ocorrência e da distribuição dessas infecções entre os pacientes hospitalizados e dos eventos e condições que afetam o risco de ocorrência, tendo em vista a execução oportuna de ações de controle^{1,2,4}. São indicados três métodos para a vigilância epidemiológica de infecções hospitalares: prospectivo, retrospectivo e de prevalência. As formas ativas de vigilância são as que mais vêm sendo empregadas atualmente. Na forma prospectiva os profissionais vão até a unidade de internação em busca dos dados a serem coletados. A forma retrospectiva consta da revisão de prontuários dos pacientes que tiveram alta.

Os indicadores mais importantes a serem levantados e analisados periodicamente, por serviço e por hospital, são as taxas de infecção. A taxa de infecção hospitalar tem como numerador o número de episódios de infecções hospitalares no período considerado e como denominador o total de saídas (alta, óbitos e transferências ocorridas no mesmo período). A taxa de ataque corresponde ao número de casos dividido pelo número de expostos. A taxa global de infecção hospitalar é calculada dividindo-se o número de infecções hospitalares identificadas pelo número de prontuários analisados.

Quanto à freqüência, diz-se que a infecção é esporádica, quando os casos

ocorrem de forma episódica e irregular. Se o número de casos obedece uma frequência regular, trata-se de uma endemia. Se a ocorrência de casos supera esta regularidade tem-se um surto. Se o aumento na taxa de ocorrência for muito relevante trata-se de uma epidemia¹.

Para verificar o perfil de sensibilidade bacteriana, utiliza-se o coeficiente de sensibilidade aos antimicrobianos, tendo como numerador o número de cepas bacterianas sensíveis a determinado antimicrobiano e como denominador o número total de culturas do mesmo agente, realizados a partir de espécimes encontradas causando infecção no hospital.

Os indicadores de consumo de antimicrobianos obtém-se com base no percentual de pacientes que usaram antimicrobianos, no período considerado e a frequência com que cada antimicrobiano é empregado, em relação aos demais.

A gravidade da infecção hospitalar é dada pela taxa de letalidade, calculada pela divisão do número de óbitos ocorridos em pacientes com infecção hospitalar pelo número de pacientes que desenvolveram infecção hospitalar.

Os dados com os quais são produzidos os indicadores utilizados na vigilância epidemiológica das infecções hospitalares são coletados com base em resultados de exames de pacientes internados, ou valendo-se dos prontuários no serviço de arquivo médico do hospital³.

Resistência microbiana

O desenvolvimento de resistência bacteriana é um problema central na fisiopatogenia de doenças infecciosas em hospitais, pois tem provocado progressiva dificuldade no seu manejo. Os mecanismos de resistência bacteriana dependem de alterações genéticas na célula microbiana¹². O cromossoma bacteriano (genoma) contém toda a informação necessária para a replicação bacteriana, o crescimento e outras funções celulares. A informação genética no cromossoma (genótipo) organiza-se na forma de genes, os quais se constituem de seqüências de DNA específicas, que

codificam para a seqüência de aminoácidos nas proteínas, ou seja, um gene, uma proteína. Mutações são alterações que ocorrem no DNA cromossômico bacteriano, seja por deleção, seja por alteração nas bases nucleotídicas. As mutações podem ocorrer naturalmente ou por influência de drogas. O resultado da mutação é a formação de proteínas incompletas ou inativas que podem alterar o fenótipo bacteriano e são passadas verticalmente para as célula filhas.

A transmissão horizontal dá-se por meio da transferência de fatores de resistência entre bactérias de espécies diferentes. Algumas bactérias possuem DNA extracromossomial em forma de plasmídeos os quais podem conter informação genética adicional relacionada a resistência antibiótica ou outros fatores de virulência. Cepas que contenham plasmídeos como marcadores de resistência podem ser selecionadas numa população bacteriana pelo uso de antibióticos. Os plasmídeos podem codificar resistência para diferentes classes de antibióticos e ,assim, transferir resistência múltipla em uma única etapa. Existem também segmentos do DNA bacteriano que são móveis e podem inserir-se no cromossoma, sendo denominados de elementos de inserção ou transposomas^{19,20,21}.

O microorganismo resistente pode produzir enzimas que destroem a molécula do antibiótico como é o caso das betalactamases produzidas por *S. aureus*. Outras vezes, ocorre alteração na permeabilidade da parede celular ou alterações em proteínas de ligação bacteriana.

Todos os indivíduos, que recebem tratamento com antibióticos, sofrem alterações na flora microbiana endógena. Os sistemas, mais freqüentemente, afetados são os tratos digestivo, respiratório e genitourinário. O tratamento com múltiplos antibióticos pode conduzir à seleção dos germes resistentes e à superinfecção^{7,22}. Superinfecção é definida como o aparecimento de nova infecção durante o tratamento de uma infecção primária. Esse fenômeno é relativamente comum e, potencialmente, muito perigoso. Os microorganismos infectantes mais comuns são enterobactérias ou fungos, sendo difícil de erradicá-los. A etiopatogenia explica-se pela remoção da

influência inibitória da flora normal. Muitos componentes dessa flora parecem produzir substâncias antibacterianas, chamadas de bacteriocinas, como também, presumivelmente, competem por nutrientes essenciais com as bactérias patogênicas^{19,22,23}. Quanto maior o espectro do antibiótico, maior a alteração na microflora e maior a possibilidade de um único microorganismo resistente tornar-se predominante, invadir o hospedeiro e causar infecção.

A identificação dos germes causadores de infecção é feita de rotina por cultura *in vitro*, tornando possível testar a eficácia dos antimicrobianos. Eficácia microbiológica corresponde à capacidade da droga de eliminar ou inibir o crescimento de microorganismos. O método mais exato de avaliá-la consiste na observação do comportamento de cepas em frente a concentrações crescentes de antibióticos ou quimioterápicos em tubos de ensaios com meios de cultura líquidos (teste de diluição). A menor concentração capaz de inibir a multiplicação das bactérias, medida em microgramas por mililitro, é a concentração inibitória mínima, usualmente descrita pelas iniciais da língua inglesa (MIC). Conceitos de sensibilidade e resistência bacterianas derivam da correlação do MIC com níveis teciduais obtidos^{24,25}.

Os testes de difusão em ágar, como o método de Kirby-Bauer, avaliam a capacidade do germe se multiplicar em presença de concentrações presumíveis do antibiótico obtidas pela aplicação de pequenos discos de papelão embebidos com diferentes antimicrobianos sobre ágar. A partir do disco, o antimicrobiano difunde-se no ágar, em concentrações decrescentes. A cepa bacteriana ali semeada cresce até encontrar a concentração inibitória mínima. A partir daí, forma-se um halo de inibição ao redor do disco. Assim, em somente uma placa de Petri, pode-se testar resistência a diversos fármacos simultaneamente²⁵.

Fontes de infecção

As infecções nosocomiais originam-se a partir da própria flora que coloniza o paciente no momento da admissão, ou por microorganismos exógenos que são transmitidos durante a internação²⁷.

Fontes exógenas:

Os surtos de infecção hospitalar podem-se dar por meio de contaminação ambiental ou das mãos de pessoas colonizadas²⁸. Muitos microorganismos podem sobreviver longamente sobre superfícies secas e ser transmitidos pelo pó. Infecções graves e, muitas vezes, fatais a partir de fontes exógenas podem acometer os pacientes debilitados, principalmente aqueles sob ventilação mecânica .

Fontes endógenas:

Colonização mucocutânea: como o paciente gravemente enfermo está também imunocomprometido, facilmente ocorre colonização por germes oportunistas em sua pele ou mucosas. Os aparelhos invasivos para a monitorização, drenos e cateteres em veias centrais provêm a porta de entrada dos germes colonizados para o sangue.

Colonização gástrica: numerosas investigações têm mostrado que os germes do trato digestivo podem ser a origem de muitas infecções respiratórias ou sistêmicas. A colonização no estômago por germes Gram negativos ocorre 12 a 24 horas após a supressão gástrica com bloqueadores H_2 , usados geralmente na profilaxia da úlcera de estresse. A aspiração de suco gástrico para os pulmões ocorre em 50-90% dos pacientes ventilados mecanicamente²⁹. O estômago também serve como reservatório para germes Gram negativos aspirados para orofaringe e daí transferidos para placas dentais, seios da face e traquéia. Nos pacientes ventilados mecanicamente, o tubo endotraqueal compromete a barreira natural entre a orofaringe e a traquéia facilitando a passagem das secreções contaminadas. Como as bactérias estão embebidas numa

espécie de matriz amorfa ou biofilme, presente ao redor do tubo torna-se muito difícil a sua eliminação. Além disso, o interior do tubo endotraqueal rapidamente torna-se colonizado por bactérias gram negativas. Inicia-se esse processo, precocemente, ao redor de 12 horas após a intubação e é mais abundante após 96 horas. Essa colonização, freqüentemente, envolve grande número de bactérias e precede a pneumonia nosocomial.

Sondagem nasogástrica facilita o refluxo gástrico e causa irritação da mucosa nasal e sinusite bacteriana. A sondagem orogástrica e a manutenção da cabeceira elevada parecem reduzir a freqüência destas complicações.

Principais infecções nosocomiais:

Pneumonia nosocomial : é definida como infecção do trato respiratório inferior que envolve o parênquima pulmonar, não presente ou incubada no momento da admissão. Apresenta uma alta taxa de mortalidade, variando entre 20 a 50%. A pneumonia, associada ao aparelho de ventilação, aparece como o maior fator de risco para a infecção nosocomial na UTI^{30,31}. Próximo de 60% dos casos são em consequência de bacilos Gram negativos, sendo *P. aeruginosa* o germe mais freqüente. Embora também possa ocorrer aquisição exógena de germes, a rapidez com que os pacientes críticos adquirem bacilos Gram negativos nas vias aéreas superiores, em contraposição com a baixa taxa de colonização desses mesmos germes nos trabalhadores da área da saúde expostos ao mesmo ambiente, favorece a hipótese de contaminação endógena . A bacteriemia secundária aparece em cerca de 2 a 6% dos casos³¹.

Infecção pós operatória:

As infecções no sítio cirúrgico representam 20 a 30% das infecções hospitalares. Contribuem para importante morbidade, aumento do tempo de permanência e custos adicionais. É considerada superficial, quando envolve pele e tecido subcutâneo e se manifesta por secreção purulenta na própria incisão ou nos tecidos acima da fáscia. A infecção de planos profundos exterioriza-se por secreção purulenta abaixo da fáscia. O estafilococo é o agente mais freqüentemente isolado³².

A infecção pós-operatória deve ser analisada conforme o potencial de contaminação da ferida no momento da cirurgia, entendido como o número de microorganismos presentes no tecido a ser operado.

Operações limpas:

São realizadas em tecidos estéreis ou passíveis de descontaminação, na ausência de processo infeccioso ou inflamatório local ou falhas técnicas grosseiras, cirurgias atraumáticas com cicatrização de primeira intenção e sem-drenagem. São cirurgias em que não ocorra penetração no trato digestivo, respiratório ou urinário.

Operações potencialmente contaminadas:

São realizadas em tecidos colonizados por flora microbiana pouco numerosa ou em tecido de difícil descontaminação, na ausência de processo infeccioso ou inflamatório local, mas com falhas técnicas discretas no trans-operatório. Ocorre penetração no trato digestivo, respiratório ou urinário sem-contaminação significativa⁴.

Operações contaminadas:

São aquelas realizadas em tecidos colonizados por flora bacteriana abundante. São exemplos a cirurgia por obstrução do tubo digestivo, biliar ou urinário e cirurgia dos cólons sem preparo prévio⁴.

Operações infectadas:

São todas as intervenções cirúrgicas realizadas em qualquer tecido ou órgão, em presença de processo infeccioso com supuração, tecido necrótico, corpos estranhos e feridas de origem suja⁴.

Bacteriemia :

É caracterizada por hemocultura positiva com crescimento de microorganismos. Está entre as mais graves infecções, com letalidade de 20 a 40%. Costuma ser secundárias a um sítio de infecção. As que não podem ser atribuídas a uma infecção em outra localização anatômica são ditas primárias. A ocorrência de

bacteriemia primária deve sempre levar a uma pronta revisão de todas as infusões intravenosas, pois estas são as fontes mais comuns de infecções na corrente sanguínea. As bacteriemias relacionadas ao cateter são causadas na maioria das vezes, pela própria flora da pele, ou pelas mãos do médico se houver falha nos procedimentos de assepsia. Qualquer equipamento de acesso vascular de demora pode ser associado à infecção. Os principais microorganismos isolados são: *Staphylococcus coagulase negativo*, *Staphylococcus aureus*, e *Candida spp*. Os germes aeróbicos Gram negativos também adquirem grande importância, principalmente *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp*, e *Pseudomonas spp*^{9,33}.

Sepse:

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é caracterizada por um conjunto de respostas fisiológicas agudas a situações de injúria celular por causas infecciosas e também não infecciosas. A SIRS é manifestada pela presença de duas ou mais das seguintes condições: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto, frequência respiratória > 20 movimentos por minuto ou leucometria > 12000 células / mm^3 ou < 4000 mm^3 ou ainda leucograma com $> 10\%$ de formas imaturas. Se a SIRS é causada por infecção é chamada de sepse³⁴.

O choque séptico é a sepse com hipotensão (PA < 90 mmHg ou redução de > 40 mmHg na PA basal) e alteração na perfusão tecidual³⁵. Quando a sepse se associa com falência de múltiplos órgãos, hipoperfusão tecidual e alteração do estado mental é chamada de sepse grave. O avanço da medicina intensiva e sua capacidade de prover medidas de sustentação a pacientes cada vez mais graves e imunodeprimidos explica a taxa crescente de pacientes sépticos nas UTIs gerais³⁶.

É difícil estabelecer a verdadeira incidência da sepse por falta de consenso sobre a definição da doença. Isto é bem ilustrativo pelas publicações a respeito da mortalidade pelo choque séptico, que chegam a variar de 10 até 90%. A frequência

com que o choque séptico se desenvolve em pacientes com sepse está em torno de 40%³⁷.

Os locais mais comuns da infecção primária são os pulmões, abdome e trato urinário. Bacteriemia ocorre em 40 a 60% dos pacientes com choque séptico, embora em 10% a 30% dos pacientes o germe não possa ser isolado, possivelmente por exposição prévia a antibióticos. Apesar do tratamento mais agressivo, os ensaios clínicos não mostram redução da mortalidade na sepse e no choque séptico³⁸.

Sepse, síndrome séptica, sepse grave e choque séptico não são doenças diversas, na verdade são estágios progressivos da mesma patologia resultantes do mesmo processo fisiopatológico. O maior avanço nessa área nos últimos anos de pesquisa clínica foi a identificação dos mediadores químicos, ou citocinas que são os responsáveis pelas alterações patofisiológicas associadas à infecção. Essas citocinas são produzidas pela interação entre células do hospedeiro, como macrófagos e monócitos e o microorganismo.

A invasão bacteriana é o primeiro passo para desencadear o processo. Nas bactérias Gram negativas o fator de maior virulência é a endotoxina bacteriana ou lipopolissacarídeo (LPS). Uma vez na circulação, a endotoxina estimula a produção de fator de necrose tumoral, interleucina-1, interleucina-8, e fator ativador plaquetário. Também são ativados a cascata da coagulação e o sistema de complemento³⁹.

Depois da produção do fator de necrose tumoral, interleucina-1 e fator ativador plaquetário; o ácido araquidônico é metabolizado para formar leucotrienos e prostaglandinas. A interleucina -1 e interleucina- 6 ativam as células T para produzir interferon, interleucina-2, interleucina-4 e fator estimulante colônico. Quase todos esses agentes têm efeitos diretos sobre o endotélio vascular, produzindo vasodilatação³⁵.

A coagulação intravascular disseminada pode evidenciar-se na forma microtrombose tecidual ou síndrome hemorrágica por coagulopatia de consumo. A infecção associada ao trauma ou ao choque pode desencadear injúria ao endotélio

dos vasos pulmonares, conduzindo à Síndrome da Angústia Respiratória (SARA) e ao Pulmão de Choque³⁸.

Fatores prognósticos:

Kreger e colaboradores³⁸, estudando 612 pacientes com bacteriemia por Gram negativos encontraram como fatores prognósticos negativos anormalidades na coagulação, corticoterapia prévia, idade avançada, granulocitopenia, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes melito, insuficiência renal, infecção nosocomial, antibioticoterapia prévia e choque.

O sistema APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Approach), originalmente desenvolvido por Knaus e associados em 1981³⁹, constituiu-se em tentativa de classificar o paciente por gravidade de doença e estimar o seu risco de morte pela integração de diversos fatores prognósticos, pontuados por escores. Em 1985 os mesmos autores publicaram uma modificação desse sistema o qual foi chamado APACHE II⁴⁰. O sistema usa princípios fisiológicos básicos para estratificar o risco de pacientes agudamente enfermos.

Um outro sistema que utiliza escores é o TISS (Therapeutic Intervention Score System), o qual classifica a gravidade da doença de acordo com os tipos de intervenções sofridas durante a internação. O SOS (System Outcome Scores) incorpora cinco componentes objetivos cuja soma de escores reflete a probabilidade de morte durante a internação⁴¹.

Terapia antibiótica:

A maioria das infecções nosocomiais em pacientes com estado imunitário normal pode ser tratada com um único agente antimicrobiano, mesmo aquelas ocasionadas por flora mista. Somente em algumas situações bem definidas está indicada associação de antimicrobianos, geralmente dois. São exemplos a associação de penicilina e um aminoglicosídeo para tratar endocardite por *Enterococcus faecalis* ou por *Streptococcus viridans*, a combinação de oxacilina com um aminoglicosídeo para o tratamento de infecções graves por estafilococos e a associação de carbenicilina ou ticarcilina ou ceftazidima com gentamicina para infecções causadas por *P. aeruginosa*. Quando a infecção é ocasionada por estafilococos ou enterococos resistentes a metilina, deve-se substituir a oxacilina por vancomicina⁴².

Nos pacientes neutropênicos febris geralmente indica-se a associação de um betalactâmico e um aminoglicosídeo. O regime preferido consta da associação de ceftazidima com amicacina. A disponibilidade das cefalosporinas de 3^a 4^a geração e carbapenêmicos oferecem alternativas para monoterapia, justificada por mais fácil administração, mais baixo custo e menor toxicidade. A monoterapia com ceftazidima em pacientes neutropênicos febris foi testada contra a associação de cefalotina, gentamicina e carbenicilina, em um ensaio clínico conduzido pelo Instituto Nacional de Câncer americano: em termos de resultados globais a monoterapia com ceftazidima foi tão efetiva quanto a associação. Um segundo estudo promovido pelo mesmo Instituto comparou monoterapia empírica com ceftazidima ou carbapenêmicos em adultos e crianças com febre e neutropenia. As drogas se mostraram igualmente eficazes com taxa de sobrevivência superior a 98%.

Obviamente há situações em que há necessidade de modificações na terapia no decorrer da evolução do paciente neutropênico⁴³, independente do regime empírico escolhido inicialmente.

No tratamento empírico da pneumonia existem múltiplas opções, pela falta de ensaios clínicos que demonstrem claramente qual é o regime mais adequado. Para o paciente internado se prefere um betalactâmico isolado (amoxicilina com clavulanato, cefotaxima ou ceftriaxona) ou associado a um macrolídeo ou a uma fluorquinolona.

O uso de antibióticos no ambiente hospitalar está vinculado a aumento de risco para pneumonia nosocomial, particularmente no paciente sob ventilação mecânica. A assim chamada superinfecção, presumivelmente, ocorre em consequência da seleção das bactérias mais resistentes durante o tratamento da infecção primária. O regime terapêutico empírico mais comum para tratar esse tipo de patologia envolve a associação de um aminoglicosídeo com uma cefalosporina de 2^a ou 3^a geração. Essa cobertura deve abranger a flora Gram negativa, incluindo os microorganismos altamente resistentes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter spp.* Dentre os Gram positivos deve-se cobrir o *S.aureus*. Quando o contexto sugerir participação de anaeróbios pode-se adicionar clindamicina ou metronidazol ou cefoxitina. Dependendo do resultado do antibiograma o esquema deverá ser modificado⁴⁴.

Pacientes com hemocultura positiva devem receber um antibiótico guiado pela susceptibilidade in vitro. A adequação da terapia deve ser revisada nas 24 horas seguintes. Quando a bacteriemia está associada a meningite, o antibiótico escolhido deve ter boa penetração na barreira hematoencefálica como é o caso da ceftriaxona ou outra cefalosporina de 3^a geração. Se o microorganismo for resistente a múltiplos antibióticos pode ser necessário o uso de combinações de drogas não incluídas no teste de sensibilidade. Nessa circunstância há necessidade de discussão com a equipe responsável pelo controle de infecção no hospital. Alguns pacientes

bacteriêmicos (com neutropenia, endocardite, imunodeprimidos) podem necessitar de dois antibióticos apropriados em vez de um⁴⁵.

Apesar de a indicação de tratamento com antimicrobianos na sepse ser consensual, não há qualquer estudo controlado que tenha delimitado sua utilidade ou sua magnitude. A analogia com outras infecções graves, em que séries de casos foram suficientemente poderosas para delimitar o benefício da terapia antibiótica, como a endocardite bacteriana, é o maior subsídio para tal conduta. Há estudos observacionais que aparentemente corroboram esta conduta³⁷. Por outro lado, aventa-se que o emprego de antimicrobianos em pacientes com sepse poderia precipitar o próprio desenvolvimento de choque séptico. Pela inexistência de estudos randomizados, não se pode excluir que o emprego de antimicrobianos possa não ter influência no curso clínico da sepse ou até precipitar o próprio choque séptico, pela liberação de endotoxinas por bactérias lisadas³⁷.

Medidas de controle:

Antibiótico-profilaxia:

Descontaminação profilática do tubo digestivo: com o propósito de prevenir a colonização da orofaringe e do estômago por germes Gram negativos, alguns autores tem indicado o uso rotineiro da descontaminação seletiva do tubo digestivo em pacientes criticamente enfermos. Preconiza-se a administração de antibióticos não-absorvíveis por via oral como polimixina E, tobramicina e anfotericina B (para controlar colonização fúngica), acompanhado de um antibiótico sistêmico como a cefotaxima ou ceftazidima^{46,47}. Muitas revisões têm sido publicadas e os resultados são variáveis. Questiona-se que possa aumentar a colonização por microorganismos multirresistentes, particularmente nos pacientes que ficam muito tempo internados na UTI. Além disso, não se conseguiu demonstrar redução na mortalidade e no tempo de internação com tal conduta^{11,27,47,48,49}.

Profilaxia antibiótica no paciente operado: atualmente, há poucas controvérsias quanto à profilaxia antibiótica no paciente cirúrgico. A escolha dos agentes, o momento e a via de administração baseiam-se em numerosos ensaios clínicos randomizados. Esses estudos têm mostrado uma significativa queda na taxa de infecção pós-operatória em pacientes submetidos a um breve regime de antibioticoprofilaxia, comparado contra placebo⁵⁰.

A profilaxia antibiótica sistêmica, em pacientes cirúrgicos, foi validada para procedimentos potencialmente contaminados⁵¹. Em cirurgias limpas, seu uso impõe-se quando na implantação de enxertos e próteses, dada as conseqüências catastróficas se ocorrer infecção local.

As recomendações correntes são de usar a droga endovenosamente em uma dosagem suficiente, uma hora precedente à incisão. A evidência, com base nos ensaios clínicos, demonstra que uma única dose pré-operatória de antibiótico tem a mesma eficácia que múltiplas doses durante o curso transoperatório, devendo ser repetida uma vez mais se a cirurgia durar mais de 2 ou 3 horas^{52,53}. A continuidade da terapia antibiótica, além do período pós-operatório, associa-se com o aparecimento de resistência.

Na preparação para cirurgia de cólons, inclui-se terapia oral que deve ser iniciada um dia antes do procedimento cirúrgico. Nas cirurgias contaminadas ou infectadas, o uso de antibióticos assume o caráter de tratamento.

O agente antibiótico deve ser escolhido por sua eficácia contra os prováveis contaminantes endógenos e exógenos, pela sua segurança e pelo custo. A escolha das cefalosporinas, neste contexto, deve-se a razões farmacológicas e a coincidência temporal com a introdução dessas drogas no mercado, propiciando que os ensaios clínicos, que originalmente identificaram a utilidade da antibioticoprofilaxia, fossem custeados por indústrias fabricantes desses fármacos⁵⁴.

Controle de drenos e cateteres :

Grande parte das infecções na UTI está associada à cateterização vascular. O diagnóstico desse tipo de infecção é difícil e os sintomas são inespecíficos. Deve ser suspeitada em pacientes que desenvolvam febre, calafrios e leucocitose sem outro foco de infecção. A confirmação do diagnóstico depende do isolamento do mesmo patógeno no cateter e no sangue, na ausência de infecção em outro lugar. Por isso, recomenda-se a retirada do cateter o mais cedo possível e cuidados máximos com assepsia, já que o risco de infecção aumenta exponencialmente depois de cinco dias de cateterização⁵⁵.

Caterização central:

Muitos intensivistas acreditam que a medida direta do trabalho cardíaco, pela cateterização da artéria pulmonar, é necessária para guiar adequadamente o tratamento de pacientes criticamente enfermos. No entanto, esse possível benefício nunca foi avaliado por ensaio clínico. Os estudos observacionais, ao contrário, demonstraram que a mortalidade e o tempo de permanência na UTI são maiores nesses pacientes. Sepses, endocardite bacteriana, trombose de grandes veias são algumas das complicações associadas ao uso do cateter⁵⁶.

Medidas gerais de controle de infecções nosocomiais:

Os esforços para o controle de bactérias resistentes dão-se na vigência de epidemias. Tais intervenções compreendem reforços de práticas de higiene e análise epidemiológica dos casos. Medidas empíricas para diminuir as chances de transmissão incluem:

Identificação dos reservatórios: pacientes colonizados ou infectados e cursos comuns de contaminação ambiental.

Bloqueio de transmissão entre pacientes: cuidado na lavagem das mãos, métodos de barreira (luvas, jalecos), desinfecção do ambiente, isolamento protetor e interdição da unidade.

Bloqueio da progressão de colonização para infecção: retirar tão logo seja possível a monitorização invasiva (extubar, remover cateteres e sondas), modificar os fatores inerentes ao hospedeiro e rever o tratamento básico da doença subjacente.

Lavar as mãos é provavelmente o procedimento isolado mais importante na prevenção de doenças transmissíveis dentro do hospital. Na UTI, os pacientes têm mais chances de ser colonizados com patógenos em potencial, por isso os lavabos devem ser instalados em pontos estratégicos, sendo necessárias normas claras para a higienização das mãos de quem lida com o paciente^{8,20}.

Controle do uso de antibióticos:

Há muitas evidências associando o uso de antibióticos ao aparecimento de resistência microbiana no hospital, tais como: alterações na frequência de uso altera a taxa de resistência, a resistência antimicrobiana é mais prevalente em cepas nosocomiais, os pacientes infectados com bactérias resistentes respondem melhor ao tratamento se não receberam antimicrobianos previamente, áreas dentro do hospital com mais altas taxas de resistência antibiótica, tem também as mais altas taxas de uso antibiótico; a exposição mais prolongada a antimicrobianos aumenta a chance de colonização com organismos resistentes⁵⁷.

Em 1970, publicou-se o resultado de uma intervenção em um surto por *Klebsiella aerogenes* em uma UTI neurocirúrgica do Killearn Hospital, Glasgow. Dos 228 pacientes admitidos na UTI, de outubro de 1968 a maio de 1979, 28% desenvolveram infecção respiratória e 20% infecção do trânsito urinário por *Klebsiella aerogenes*. Sete pacientes contraíram meningite pelo mesmo germe e todos morreram. Decidiu-se então a suspensão total do uso de antibióticos na unidade, trabalhando com a hipótese que a *K. aerogenes* era um germe oportunista

colonizando as vias aéreas superiores de pacientes cuja flora normal havia sido suprimida pelo uso de antibióticos de amplo espectro. Essa intervenção foi seguida por imediata redução na incidência de infecção respiratória e urinária por *Klebsiella*⁵⁸.

Em 1988, descreveu-se um surto de infecção por *Acinetobacter sp* na UTI de um hospital da Holanda, com base em um paciente colonizado. Para controlar a extensão da epidemia, foram reforçadas as medidas de higiene e restringiu-se o uso de antibióticos⁵⁹.

Enfatiza-se que o sucesso de uma campanha no controle de infecção depende de múltiplos fatores, como a aplicação em conjunto com todas as chefias médicas do hospital, a não-interferência nos cuidados de rotina ao paciente, o monitoramento e retorno das informações epidemiológicas e também o exemplo de chefias quanto ao cumprimento de normas⁶⁰. A colonização com microorganismos patogênicos pode ser reduzida pela elaboração de rotinas adequadas de antibioticoterapia, evitando o uso desnecessário de antibióticos de amplo espectro^{61,62}.

Apesar das medidas propostas, há uma crise sem-precedentes de resistência a antibióticos no mundo todo⁶³, associada a múltiplos fatores : gravidade crescente dos pacientes internados, maior quantidade de pacientes gravemente imunocomprometidos, novos aparelhos e procedimentos invasivos, maior aquisição de microrganismos resistentes a partir da comunidade, controle inefectivo de infecção e práticas de isolamento inadequadas, aumento do uso de profilaxia antibiótica, aumento da terapia empírica polimicrobiana, altas taxas de uso antibiótico por área geográfica por unidade de tempo^{59,64}.

Estratégias para prevenir e controlar a emergência de resistência antibiótica:

Os antimicrobianos estão entre as drogas mais utilizadas pelos médicos. São responsáveis por 15% das medicações consumidas em farmácias hospitalares e representam 16 a 41% dos gastos com medicamentos. Dentre as conseqüências

dessa prática, estão as reações adversas, o surgimento de resistência, a predisposição a infecção secundária e o maior custo da assistência médica^{65,66}.

O avanço da resistência antimicrobiana é visto com alarme e desapontamento⁶⁷. As razões para tais ocorrências são complexas e multifatoriais. Apesar das tentativas de controle, os médicos continuam a prescrever antibióticos excessivamente e inapropriadamente e negligenciar nas práticas mais elementares, como a lavagem das mãos. Para implementar ações de impacto, propõem-se: adequação da profilaxia cirúrgica e da terapia empírica mediante protocolos claros, melhorar a qualidade da prescrição antimicrobiana por meios educacionais e monitorar a taxa de resistência antimicrobiana.

A educação médica continuada é considerada a pedra angular de qualquer política racional para o uso de antimicrobianos⁶⁵. Dentre as medidas administrativas a serem implementadas, destacam-se: a restrição do formulário terapêutico do hospital, a exigência de justificativa por escrito para drogas considerados de uso restrito, a limitação do tempo de fornecimento pela farmácia para determinados agentes, a realização de auditorias para verificar a adequação do tratamento e a valorização do especialista em doenças infecciosas, o qual deverá controlar todos os antimicrobianos prescritos na instituição⁶⁶.

Indicadores de desfecho:

A elaboração, divulgação e realização de uma vigilância antibiótica são onerosas. Por isso, a instituição deve ser capaz de demonstrar seu impacto. Os indicadores de desfecho devem ser escolhidos de acordo com os recursos locais. Devem ser simples, fácil de medir e acima de tudo relevantes. São exemplos: custos ou quantificação dos antibióticos administrados em um determinado período, número de efeitos adversos da terapia empírica, número de cepas resistentes isoladas em pacientes recebendo terapia antibiótica e custos inerentes à implantação do processo versus economia resultante da intervenção⁶⁷.

Resultados das intervenções:

Restrições de uso a antimicrobianos têm propiciado impactos variáveis na taxa de resistência bacteriana. Por exemplo: com a desestatização da economia no Leste Europeu após 1990, houve um aumento sensível no consumo de antibióticos, sendo que intervenções de restrição de antibióticos não foram capazes de reduzir a taxa de resistência bacteriana⁶⁴. O problema da resistência é considerado crescente e as perspectivas, a longo prazo, são pessimistas e a real eficácia das intervenções ainda não está demonstrada^{59,62,65}. As dificuldades incluem a não-adesão ao programa restritivo por parte dos médicos assistentes e as múltiplas variáveis que influenciam desfechos clínicos^{67,68,69}.

Pela revisão da literatura, observa-se que os problemas são abordados predominantemente de forma conceitual. Dados objetivos restringem-se, praticamente ao perfil de sensibilidade de microorganismos. A atribuição de diferenças, eventualmente encontradas nos desfechos de interesse à restrição de antimicrobianos, deverá considerar a real modificação no padrão de prescrição dos antimicrobianos.

PROBLEMA

Definição do problema

A infecção nosocomial é um grave problema , principalmente nas unidades de cuidado intensivo, tanto pelas características de multirresistência dos germes infectantes, quanto pela alta morbimortalidade.

Formulação do problema

A proposta de redução de uso de antibióticos foi efetiva e trouxe benefícios para os pacientes internados na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre? Outros fatores prognósticos influenciaram o efeito da intervenção restritiva? Essa intervenção causou algum impacto no ecossistema bacteriano hospitalar?

HIPÓTESES CONCEITUAIS

Após a intervenção:

A frequência de detecção de microorganismos resistentes a múltiplos antibióticos diminuiu.

A taxa de antimicrobianos empregada por paciente reduziu-se .

Os pacientes permaneceram internados por menos tempo na UTI.

Houve redução da taxa de mortalidade dos pacientes internados na UTI.

OBJETIVOS

Objetivos Primários

Aferir comparativamente a um período pré- intervenção:

a) Epidemiologia e taxa de resistência dos germes mais freqüentemente isolados na UTI.

b)Tempo médio de permanência nos pacientes internados na UTI .

c)Tempo médio de permanência no HCPA.

d) Mortalidade .

Objetivo Secundário

Avaliar os custos hospitalares com antimicrobianos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brachan P. Epidemiology of nosocomial infections. In : Bennet J V & Brachman P S. Hospital Infections. 3^a ed Boston, Little, Brown and Company, 1992: 3-27.
2. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1992; 20 (5) : 271-3.
3. Haley RW, Crossley KB, Allmen SDV, McGowan JE. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparision. Am J Med 1981; 70: 51-7.
4. Diário Oficial da União, portaria nº 930/GM, seção I, anexo: I-V (Ministério da Saúde, Brasília, 4 setembro de 1992).
5. Medeiros EA, Wey SB. Infecções hospitalares princípios gerais para a prevenção e controle. In: Veronesi R. Tratado de Infectologia. Ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1997: 746-67
6. Trilla, A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Med 1994; 20: Supp I-4.
7. Widmer AF. Infection control and prevention strategies in the ICU. Division of Clinical Epidemiology, Basel, Switzerland. Intensive Care Med 1994; 20: S7: S11.
8. Inglis, TJJ, Sproat LJ, Hawkey PM, Knappett P. Infection control in intensive care units: U.K. survey. Br J Anaesth 1992; 68: 216-0.
9. Rello J, Ricart M, Puzo C, Mirelis B, Quintana E, Net A, Prats G. Nosocomial bacteriemia in a medical - surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. Intensive Care Med 1994; 20: 94-8.
10. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, Prats G. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 1994; 20:193-198.

11. Bérézin EB. Treatment and Prevention of Nosocomial Pneumonia. *Chest* 1995;108: 26 S-34 S.
12. Bartlett JG, Froggatt, JW. Antibiotic resistance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 392-6.
13. Gervich DH, Grout CS. An outbreak of nosocomial acinetobacter infections from humidifiers. *Am J Infect Control* 1985; 13 (5) :210-215.
14. Bérézin EB, Guillou MLJ, Vieu JF. Epidemiology of nosocomial infections due to *Acinetobacter calcoaceticus*. *J Hosp Infect* 1987; 10: 105-13.
15. French GL, Phillips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayall C G. *Hosp Epidem Infect Control*. Ed Philadelphia ,Williams & Wilkins, 1996; (74): 980-993.
16. Koeleman JGM, Parlevliet GA, Dijkshoorn L, Savelkoul PHM, Vandembroucke-Grauls C MJE. Nosocomial outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* on surgical ward: epidemiology and risk factors for acquisition. *J Hosp Infect* 1997; 37:113-23.
17. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW. Perspectives on measures need to control. *American College of Physicians* 1996; 124: 329-34.
18. Gray J, Marsh PJ, Steward D, Pedler SJ. Enterococcal bacteraemia: a prospective study of 125 episodes. *J Hosp Infect* 1994; 27:179-86.
19. Chambers HF, Sandle AS. Antimicrobial Agents: General Considerations. In: Goodman & Gilman' s *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9^a ed New York : Mc Graw -Hill ,1996; 1029-1055.
20. Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell G L, Douglas RG and Bonnett JE; eds. *Principles and practice of infectious diseases* . 4th ed.New York: Churchill Livingstone, 1995; 212-22.
21. Willey BM, McGeer AJ, Ostrowski MA, Kreiswith BN, Low DE. The use of molecular typing techniques in the epidemiological investigation of resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 549-556.

22. Petri MG. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 317-25.
23. D'amelio LF, Wagner B, Azimuddin S, Sutyak JP, Hammond, JS. Antibiotic patterns associated with fungal colonization in critically ill surgical patients. *Am Surg* 1995; 61:1049-1053.
24. Graman PS & Menegus AM. Microbiology Laboratory Tests. In: Reese ER & Betts RF. *A practical approach to infections diseases*. 4th ed. New York: Little, Brown and Company, 1996; 935-66.
25. Perrin M, Donnio PY, Lecorre CH, Travert MF, Avril JL. Comparative antimicrobial resistance and genomic diversity of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in the community and in hospitals. *J Hosp Infect* 1999; 41: 273 –279.
26. Fuchs FD . Métodos de Investigação Farmacológico - Clínica. In: Fuchs FD & Wannmacher L . *Farmacologia Clínica Fundamentos da Terapêutica Racional* . 2^a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; 1998: 7-16.
27. Boyce JM. Treatment and control of colonization in the prevention of nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 256-261.
28. Loulergue J, Andurier JM, Delarbre JM, Gialluly C. Changes in microbial ecology e use of cloxacillin. *J Hosp Infect* 1994; 27: 275-83.
29. Tryba M, Cook DJ. Gastric Alkalization, Pneumonia and Systemic Infections: The Controversy. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30, S210:53-9.
30. Lynch JP. Combination antibiotic therapy is appropriate for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Semin Respir Infect* 1993; (8) :268-284.
31. Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995; 21: 365-83.
32. Costa ML M, Medeiros EAS. Infecções no sítio cirúrgico. In : Veronesi R & Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. Ed Guanabara,Atheneu; 1997: 760-2.

33. Halker E , Wey SB. Infecção hospitalar da corrente sanguínea. In : Veronesi R & Focaccia R .Tratado de Infectologia. Ed Guanabara , Atheneu ;1997: 759-0
34. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-873.
35. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Annals of Internal Medicine 1991; 115:457-469.
36. Astiz ME, Rachow EC. Septic shock. Lancet 1998; 351: 1501-05.
37. Young LS. Sepsis Syndrome. In: Reese ER & Betts RF. A practical approach to infections diseases. 4th ed New York, Little, Brown an Company : 1996; 690 -703.
38. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram negative bacteremia. Am J Infect Control 1980; 68: 344-54.
39. Knaus, WA, Zimmermann JE, Wagner DP. APACHE - Acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. Crit Care Med 1981; 9:591.
40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP , Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13 (10):818-29.
41. Davidoff AM. Introduction to surgical intensive care. In: Lyerly H K & Gaynor J W. The Handbook of Surgical Intensive Care . 3th ed St Louis: Mosby Year Book, 1992:1-16.
42. Moellering RC. Principles of antiinfective therapy. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. Principles and practice of infections diseases . 4th ed.New York: Churchil Livingstone, 1995; 199-210.
43. Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. Principles and practice of infections diseases . 4th ed.New York: Churchil Livingstone, 1995; 2686-94.

44. Pennigton JE. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. Principles and practice of infections diseases . 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 2599-2605.
45. Gross PA, Barret TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, Mc Gowan JE, Sweet RL, Wenzel RP. Quality standard for the treatment of bacteremia. *Clinical Infection Diseases* 1994; 18: 428-30.
46. Cockerill FR. Indications for selective decontamination of digestive tract. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 300-307.
47. Hammond JM, Potegieter PD, Plumb HA, Forder AA. Microbiological surveillance during selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother* 1994 ;34: 529-544.
48. Hammond JM, Potegieter PD. Long Term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1995; 23: 37-45.
49. Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A metaanalysis. *Chest* 1994; 105: 1101-1108.
50. Nichols LN. Surgical antibiotic prophylaxis. *Medical Clinics of North America* 1995, 79 (3): 509-21.
51. Ehrenkranz NJ. Surgical Wound Infection Occurrence in Clean Operations. *Am J Med* 1981;70: 909-914.
52. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration and risk of surgical wound infection. *N Engl J Med* 1992 ,326: 281.
53. Page PC, Bohnen JMA, Fletcher R, Mc Naus AT, Solomkin JS, Wittmann, MD. Antimicrobial Prophylaxis for Surgical Wounds. *Arch Surg* 1993; 128: 79-86.
54. Dalla Costa FI, Machado ARL, Fuchs F D. Profilaxia antiinfecçiosa com antimicrobianos. In: Fuchs FD & Wannmacher L. *Farmacologia Clínica Fundamentos da Terapêutica Racional* . 2^aed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; 1998: 308-15.

55. Civetta JM, Civetta JH, Ball S. Decreasing catheter-related infection and hospital costs by continuous quality improvement. *Crit Care Med* 1996; 24 (10): 1660-5.
56. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE, Wagner D et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996; 18: 889-897.
57. Shales MD, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, Farrer WE, Greene WH, Levy S, McGowan JE, Ruskin J, Tenover FC, Watanakunakorn C. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infections Diseases Society of America Joint Committee on The Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25:584-99.
58. Price DJE, Sleight JD. Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. *The Lancet* 1970; 12: 1213-1215.
59. Crombach WHJ, Dijkshoorn L, Noort-Klaassen M, Niessen J, Knippenberg - Gordebeke G. Control of an epidemic spread of a multi-resistant strain of *Acinetobacter calcoaceticus* in hospital. *Intensive Care Med* 1989; 15: 166-70.
60. Bion JF, Elliot T. Preventing cross infection in intensive care. *Br J Anesth* 1992; 68:121-2.
61. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med* 1994; 20: S2-S6.
62. Trilla, A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med* 1994; 20: supp 1-4.
63. Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell G L, Douglas RG and Bonnett JE; eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 212-22.
64. Krcmery V & Gould I M. Steward of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. *J Hosp Infec* 1999; 43: Supp253 - 60.

65. Pereira CAP, Correa LC. Controle de antimicrobianos no ambiente hospitalar. In: Veronesi R & Focaccia R. Tratado de Infectologia. Ed Guanabara, Atheneu, 1997: 762-3.
66. Nathwani D. How do you measure the impact of an antibiotic policy? *J Hosp Infec* 1999; 43: supp 265-8.
67. Pereira CAP, Corrêa L, Pignatari ACC, Wey SB. Análise do programa de controle do uso de antimicrobianos no Hospital de São Paulo-Escola Paulista de Medicina. *Rev Ass Med Brasil*; 41 (6): 379-85.
68. Goldmann A, Weinstein R A, Wenzel R P, Tablan OC, Duma R P G, Schlosser J, Martone W. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganisms in hospitals. *JAMA* 1996; 275: 234-240.
69. Masterton RG. Antibiotic policies and the role of strategic hospital leadership. *J Hosp Infec* 1999; 43(Supp): 261-4.

**THE EFFECT OF RESTRICTION IN THE USE OF ANTIMICROBIAL DRUGS ON
CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL OUTCOMES
IN AN INTENSIVE CARE UNIT**

Postgraduate Course in Medicine
Federal University of Rio Grande do Sul
Porto Alegre, Brazil

*Submitted for publication in J Hosp Infec.

SUMMARY

Restrictive policies of the use of antimicrobial drugs have been proposed to prevent the occurrence of outbreaks of infection by multiresistant germs in hospitals, but assessments of their effectiveness have been scarcely reported. In a quasi-experimental study with historical controls, we evaluate the effectiveness of a policy of restriction in the use of antimicrobial drugs to control the emergence of multiresistant strains in an Intensive Care Unit of a general hospital. The Services of Infection Control and Intensive Care and of the Committee of Pharmacy restricted the use of antimicrobial drugs in patients hospitalized in the ICU a no more than two agents simultaneously, excepted in cases authorized by those Services. Clinical and bacteriological outcomes were compared in the year preceding the intervention with the year following the restriction. In the total, 225 patients with 15 years of age or more, with infection, hospitalized in the Intensive Care Unit for at least 48 hours, were studied in the year preceding the intervention and 263 in the year following it. In the year following the intervention fewer patients were treated simultaneously with more than two antimicrobial drugs, but the total number of drugs used, the duration of use and expenses with antimicrobial drugs did not change. Mortality rates and length of hospitalization in the Intensive Care Unit and in the Hospital were also similar in both periods of observation. The number of positive cultures increased after the intervention, both for Gram positive and Gram negative germs, mainly due to the increase of isolates from the respiratory tract. Most isolates were *Staphylococcus aureus* among Gram positive germs and *Acinetobacter sp* among Gram negative germs. In the year following the intervention the sensibility of Gram negative microorganisms to carbenecillin, ceftazidime and ceftriaxone increased and to imipenem decreased. The absence of efficacy of this intervention on clinical outcomes may be due to the insufficient adherence by the clinical staff it or to its inefficacy. The improvement in the

antimicrobial sensitivity of some germs, without increasing in costs and in the incidence of adverse events, encourages the use of this or similar rules of restriction of antimicrobial drugs to reduce the resistance rates of bacterial strains in intensive care units.

Keywords: antimicrobial drugs restriction; nosocomial infection

INTRODUCTION

The emergence of multiresistant strains of several microorganisms is a problem with a worldwide dimension^{1,2} particularly in hospitals and their critical care units^{3,4}. Both restriction and association of antimicrobial drugs have been proposed to control endemic and outbreaking nosocomial infections caused by those germs^{4,5,6}, but the results of such intervention are sparsely reported. In the year of 1992, an outbreak of nosocomial infection by multiresistant strains of *Acinetobacter baumani*, formerly *Acinetobacter calcoaceticus*, was detected in the intensive care unit of our Institution. Beside to implement standard measures in order to detect the origin and to control the outbreak, the Service of Infection Control and the Committee of Pharmacy decided to implement a restrictive policy of use of antimicrobial drugs. The results of this intervention are presented in this report.

METHODS

The outbreak of a nosocomial infection by *Acinetobacter sp.* in the 33 beds intensive care unit (ICU) was characterized by the incidence of 9 cases of infection per 100 patients in the month of August and 7.5 cases per 100 patients in the month of September of 1992, in comparison with an average rate of 2% in the previous months.

The Service of Infection Control implemented several measures to control the outbreak: improvement of routines of respiratory assistance, with the use of closed aspiration, degermination of mattress and other equipments, increase in the availability to iodine-based antiseptics, and re-training of nurses and attendants.

The Services of Infection Control and Intensive Medicine, and the Committee of Pharmacy decided to implement a joint and strict restriction to the use of antimicrobial drugs in the ICU. This intervention, named as the "rule of two", consisted in the restriction of use of antimicrobial drugs to not more than two agents per patient simultaneously. The rationale for such strategy was based on the understanding that it

could lower the pressure for selection of multiresistant strains and the fact that most infectious diseases are treated with one or two antimicrobial drugs, even considering empirical indications^{7,8,9,10}. The use of more than two drugs in patients with explicit indication should be approved by those Services in the morning rounds of the ICU. This strategy was presented and discussed with the medical personnel. The medical staff outside the ICU was instructed by a bulletin describing the outbreak and the strategy. A doctor of the Committee of Pharmacy participated of the daily rounds of the ICU for three months after the implementation of the restrictive measure and a doctor of the Service of Control of Infection participate in the rounds for the whole year following the implementation of the rule of restriction. The bulletin was issued in October of 1992 and the rule of two was implemented thereafter.

Clinical and bacteriological parameters of patients hospitalized in the ICU in the year preceding and in the year following the implementation of the rule of two were compared in a retrospective and quasi-experimental fashion¹¹. Patients were included if they were older than 15 years, were hospitalized in the ICU for at least 48 hours, and had a diagnosis of infection.

The clinical outcomes were mortality rate in the ICU and in the Hospital, length of hospitalization in the ICU and in the Hospital, number of antimicrobial drugs used simultaneously and in the whole stay in the ICU, and costs with antimicrobial drugs. Nosocomial infection was defined as one that was neither present nor incubating at the time of patient's admission and that had its onset during hospitalization¹². The bacteriological parameters included the number of positive culture per patient; the proportion of species, and their rates of resistance to antimicrobial drugs.

The clinical isolates were processed and the sensitivity to antimicrobial drugs was tested by a semi-automatic device¹³ that gave the minimal inhibitory concentration (MIC) for all clinically significant bacterial isolates.

Baseline diagnosis, demographic, surgical and invasive procedures that were employed along the hospitalization and extensive clinical and laboratories data were

obtained for all patients. APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation) based on the worst physiological parameters determined in the first 24 hours was calculated¹⁴.

Continuous variables were compared by T-test for independent samples, and the Chi-square test was employed to test the significance of association between nominal variables.

The project was approved by the Scientific and Ethic Committees of our Institution

RESULTS

A total of 2860 patients were hospitalized in the ICU from November of 1991 to October of 1993. From the 488 patients who fulfilled the eligibility criteria, 225 were hospitalized before the intervention and 263 afterwards. Among them, 237 patients had one episode of infection, 187 two episodes, 49 three, 13 four, and 2 five episodes of infection. A total of 311 (64%) patients had at least one positive culture.

The baseline demographic characteristics and mean APACHE scores of the patients are presented in Table I, showing that those studied before and after the implementation of the rule of two did not differ substantially in terms of prognostic factors. The components of APACHE - body temperature, blood pressure, heart rate, arterial O₂, pH, leukocytes, Glasgow - were similar among both groups. Table I also shows that the proportion of baseline clinical diagnosis and of acute clinical events was also similar in both groups. Respiratory failure and sepsis were the more frequent diagnosis in both cohorts. Table II presents the origin and the topography of the infectious diseases diagnosed at each year of observation. The higher frequency of nosocomial infection in the post-intervention cohort was statistically significant (P = 0.02).

After the implementation of the rule of two, fewer patients were treated with more than two antimicrobial simultaneously (Table III). This modification in the pattern of prescription was not accompanied, however, by a reduction in the total number of antimicrobial drugs used per patient, in the duration of use, and in the expenses with antimicrobial drugs. The analysis of individual agents showed that none had its pattern of use modified substantially.

There was no difference in mortality rates between the two years of observation. Causes of death, length of hospitalization in the ICU and in the Hospital were similar in both phases also (Table IV).

The overall number of positive cultures was higher in the post-intervention cohort . This is attributed to the higher frequency of positive cultures from isolates from the respiratory tract (Table V) .

In the year after the intervention the number of bacterial species identified in cultures increased . The proportion of most species was similar in the years before and after the intervention, but the frequency of positive cultures for *Acinetobacter sp*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus intermedius* was higher in the year after the implementation of the rule of two (Table VI).

The incidence of infection by *Acinetobacter sp* declined in the months following the intervention but increased sharply thereafter (Figure 1).

The sensitivity of Gram negative microorganisms to carbenicillin, ceftriaxone and ceftazidime improved in post-intervention cohort, while the proportion of microorganisms sensible to imipenem decreased. The sensitivity to ampicillin, gentamicin, and sulfamethoxazol-trimetropim was unchanged in the periods of observation (Table VII). The sensitivity to Gram positive microorganisms did not change in the period post-intervention.

Independently of the cohort period, the occurrence of respiratory infection and infection by *Acinetobacter sp* increased the duration of hospitalization in the ICU and in the hospital (Table VIII).

DISCUSSION

Nosocomial infection adds an additional burden to patients already suffering from serious illness, and in parallel with the selection of multiresistant strains constitutes a serious public health problem. It is a main cause of morbidity and mortality, increasing the length of hospitalization and the medical expenses. Requiring the use of multiple antibiotics, these infections increase the pressure for selection of multiresistant strains, perpetuating the alarming situation. This was exactly the scenario in the ICU of our Hospital when the Services of Intensive Care, Infection Control and the Committee of Pharmacy decided to implement a strict rule to control the use of antibiotics. According to general recommendations proposed by other authors^{15,16}, and in the fact that most infectious are treated, even empirically, with not more than two antimicrobial drugs^{7,8,9,10} those Services restricted the simultaneous use of antimicrobial drugs to not more than two agents.

Total mortality, and from their different causes, and the length of hospitalization in the ICU and in the hospital were not modified in the year following the implementation of the restriction policy. The number of positive cultures increased in the year after the intervention, mainly due to isolates from the respiratory tract. The most frequent species were *S. aureus* among Gram positive germs and *Acinetobacter sp* among the Gram negative microorganisms. In the year following the intervention the sensitivity of Gram negative germs to carbenicillin, ceftazidime and ceftriaxone increased, while the sensitivity to imipenem decreased.

The absence of effect of the intervention on clinical outcomes may be attributed to the partial adherence by the clinical staff. Despite the reduction in the number of antibiotics used simultaneously, the total number of antibiotics used after the intervention did not change, because the doctors changed them more frequently. Anyway, a substantial reduction in such outcomes would be hardly expected, taking in account the severity of the baseline illness of most patients.

The quasi-experimental design of this observation, with historic controls, is another factor that difficults the evaluation of mortality and morbidity trends. In the year following the restriction the improvement in skills of the staff and availability of newer equipments could have favored better outcomes, but apparently none of these really happened in the ICU. An eventual difference in the severity of cases in the second year could be another bias in the relationship under investigation. This is a possibility in our study, since In the cohort following the restriction the number of surgical cases increased. Thus, even stabilization in the indicators of morbidity and mortality could be attributed to a partial efficacy of the intervention.

The higher proportion of detection of multiresistants microorganisms in the year following the intervention may be also attributed to its inefficacy or to the historical trend, since at that moment the pressure for selection of multiresistants germs had lasted longer. Otherwise, even with the same frequency of use of antibiotics and expenses with them, the sensitivity of Gram-negative germs to some antimicrobial drugs improved. This and the increase in the resistance to imipenem suggest that the more prompt change of drugs prevented the development of resistance to those used in the first place.

The infection rate by *Acinetobacter sp* declined by two months after starting the restriction rule but intensified thereafter. Probably, this was due to the implementation of other measures of control of the outbreak. A seasonal variation in the infection rates can not be ruled out, but it is evident that the restriction of antimicrobial drugs and the of other measures of infection control were not effective in the long term.

To our knowledge, a restrictive intervention similar to this one was not reported in the literature. Other approaches have produced variable impact in the resistance rates to antibiotics. For example, after the glasnost the number of antibiotics used in countries of Eastern Europe increased and restrictive policies did not change the resistance rates¹⁷. The threaten of higher antibiotic resistance is real and the perspective is pessimistic. The real efficacy of restrictive policies was not

demonstrated^{18,19}. Non-adherence to the recommendations and the influence of several factors, as the higher severity of the baseline diseases, are some factors that may impair the efficacy of these control measures^{20,21,22}.

The partial results from our study should not discourage attempts to prevent the emergence of outbreaks of infection by multiresistant germs through policies of restriction in the use of antimicrobial drugs. The improvement in the antimicrobial sensitivity of some germs, without increasing in costs and in the incidence of adverse events, encourages the use of this or similar rules of restriction of antimicrobial drugs to reduce the resistance rates of bacterial strains in intensive care units. The real efficacy of such interventions on clinical outcomes, however, shall be addressed in parallel, randomized, clinical trials.

REFERENCES

1. Bartlett JG, Froggatt, JW. Antibiotic resistance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 392-6.
2. Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. *Principles and practice of infectious diseases* . 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 212-22.
3. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intens Care Med* 1994; 20: Supp I-4.
4. Shlaes MD, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, Farrer WE, Greene WH, Levy S, McGowan JE, Ruskin J, Tenover FC, Watanakunakorn C. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on The Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25:584-99.
5. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intens Care Med* 1994; 20(suppl): 2-6.
6. Gould IM. Steward of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. *J Hosp Infect* 1999; 43 (Supp): 253-60.
7. Moellering RC. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. *Principles and practice of infectious diseases* . 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 199-210.
8. Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. *Principles and practice of infectious diseases* . 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 2686-94.
9. Pennigton JE. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. *Principles and practice of infectious diseases* . 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 2599-2605.

10. Gross PA, Barret TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, Mc Gowan JE, Sweet RL, Wenzel RP. Quality standard for the treatment of bacteriemia. *Clinical Infection Diseases* 1994; 18: 428-30.
11. Cook TD, Campbell DT. *Quasi-experimentation: design and analysis issues for field settings*. Boston, Houghton Miffling Co, 1979: 405.
12. Garner J S, Jarvis W R, Emori T G, Horan T C, Hughes J M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1992; 20 (5) : 271-78.
13. Graman PS & Menegus A M. *Microbiology Laboratory Tests*. In: Reese RE, A Practical Approach to Infections Diseases. 4th ed New York, 1996; 935-66.
14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP and Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
15. Price DJE, Sleigh JD. Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. *Lancet* 1970; 12: 1213-15.
16. Crombach WHJ, Dijkshoorn L, Noort-Klaassen M, Niessen J, Knippenberg T, Gordebeke G. Control of an epidemic spread of a multi-resistant strain of *Acinetobacter calcoaceticus* in hospital. *Intens Care Med* 1989; 15: 166-0.
17. Krcmery V, Gould M. Antibiotic policies in Central / Eastern Europe (CEE) after 1990. *J Hosp Infect* 1999; 43 (supp) 269-74.
18. Bion JF, Elliot T. Preventing cross infection in intensive care. *Br J Anest* 1992; 68:121-2.
19. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive cares units. *Intens Care Med* 1994; 20(supp): 1-4.
20. Nathwani D. How do you measure the impact of an antibiotic policy? *J Hosp Infect* 1999; 43(supp): 265-8
21. Masterton RG. Antibiotic policies and the role of strategic hospital leadership. *J Hosp Infect* 1999; 43 (supp): 261-4.
22. Goldman A, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals.

JAMA 1996; 275: 234-9.

TABLE LIST

Table I Demographic baseline characteristics and acute clinical events that determined the hospitalization in the ICU in the two cohorts (mean \pm SD or n (%)) when appropriate)

Characteristics	Cohort		P value
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Men	131 (58.2)	147 (55.8)	0.66
Age (years)	52.3 \pm 7.2	54.1 \pm 7.8	0.27
APACHE II	14	15	0.33
Chronic renal failure	13 (5.8)	15 (5.7)	0.97
Myocardial infarction	12 (5.3)	15 (5.7)	0.87
Stroke	30 (13.3)	21 (7.9)	0.11
Cardiac arrest	10 (4.4)	21 (7.9)	0.18
Acute renal failure	21 (9.3)	37 (14.1)	0.19
Urinary tract infection	24 (10.7)	24 (9.1)	0.71
Cancer	32 (14.2)	26 (9.9)	0.24
Hear failure	17 (7.6)	26 (9.9)	0,50
C O P D*	30 (13.3)	37 (14.1)	0.94
Diabetes	28 (12.4)	37 (14.1)	0.74
Respiratory failure	38 (16.9)	62 (23.6)	0.16
Pneumonia	118 (52.4)	129 (49.0)	0.72
Sepsis	110 (48.9)	133 (50.6)	0.89
Others	78 (34.6)	128 (48.7)	0.05
Clinical cases	181 (80.4)	190 (72.2)	0,04
Surgical cases	44 (19.6)	73 (27.8)	0,04

* Chronic obstructive pulmonary disease.

Table II The origin and topography of infections - n (%).

	Cohort		P value
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Respiratory infections	156 (69.3)	177 (67.3)	0,89
Urinary tract infections	36 (16.0)	30 (11.4)	0,96
Peritonitis	27 (12.0)	33 (12.5)	0.98
Wound infections	25 (15.5)	33 (12.5)	0.76
Community acquired- infections	87 (40.7)	73 (30.2)	0.02
Nosocomial infections	127 (59.3)	169 (69.8)	0.02

Table III Antibiotic therapy: number of antibiotics used simultaneously, mean length of use and expense with antimicrobial drugs [mean \pm SD or n (%) when appropriate].

Antibiotic therapy	Cohort		P value
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Not more than two drugs	86 (38.6)	132 (50.4)	0,01
Three or more drugs	137 (61.4)	130 (49.6)	0,01
Mean	4,2 \pm 2,1	4,1 \pm 2,1	0,34
Length (days)	33.6 \pm 24,2	35,6 \pm 28,1	0,40
Cost (US dollars)	834,1 \pm 1264,5	1037,0 \pm 1476,3	0,10

Table IV Mortality and length of hospitalization in intensive care unit and in the hospital (N and percentage)

	Cohort		P value
	91-92 n = 225	92-93 n =263	
Overall mortality	116 (51.6)	137 (52.1)	0.99
Death due to sepsis	50 (22.2)	75 (28.5)	0.26
Death due to respiratory disease	33 (14.7)	29 (11.0)	0.35
Length of ICU hospitalization (days)	11,2 ± 13,8	12.1 ± 12.9	0.40
Length of total hospitalization (days)	23.7 ± 20.9	26.2 ± 23.2	0.22

Table 5 Frequency (%) of clinical isolates

	Cohort		P value
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Sputum	74 (15.1)	120 (24.5)	<0.01
Blood	35 (7.1)	56 (11.4)	0.13
Urine	35 (7.1)	30 (6.1)	0.13
Cutaneous	29 (5.9)	36 (7.3)	0.88
Outros	24 (4.9)	56 (11.4)	0.02
Total	197(40.3)	298 (61.7)	0,05

Table VI Total number of clinical isolates and number of isolates per patient.

	Cohort		P value
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Gram negative germs	221 (0.98 ± 1.43)	387 (1.47 ± 1.68)	<0.01
Gram positive germs	122 (0.5 ± 0.1)	190 (0.7 ± 0.1)	0.03
<i>Escheria coli</i>	42 (0.2 ± 0.5)	54 (0.2 ± 0.5)	0.66
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39 (0.2 ± 0.5)	67 (0.6 ± 0.5)	0.08
<i>Acinetobacter sp</i>	28 (0.1 ± 0.5)	93 (0.4 ± 0.8)	<0.01
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	28 (0.1 ± 0.4)	39 (0.1 ±0.4)	0.53
<i>Enterobacter aerogenes</i>	36 (0.7 ± 0.4)	25 (0,1 ± 0.3)	0.06
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	26 (0.1 ± 0.3)	0.00
<i>Staphylococcus aureus</i>	65 (0.3 ± 0.7)	120 (0.5 ± 0.7)	0.00
<i>Enterococcus faecalis</i>	21 (0.1 ± 0.7)	14 (0.5 ± 0.2)	0.13
<i>S. epidermidis</i>	15 (0.1 ± 0.7)	23 (0.1 ± 0.3)	0.45
<i>S. intermedius</i>	0	10 (0,1 ± 0.2)	<0.01

Table VII Susceptibility of Gram-negative microorganisms to some antibiotics (N and percentage)

Drug	Cohort		P value
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Carbeniciline	21 (22.8)	98 (36.0)	0.02
Ceftazidime	47 (58.0)	180 (69.5)	0.07
Ceftriaxone	21 (27.3)	143 (57.9)	<0.01
Imipenem	41 (100.0)	205 (87.2)	0.01

Table VIII Duration of hospitalization in the ICU and in the hospital in patients with or without respiratory tract infection and with or without infections by *Acinetobacter sp*

	Respiratory tract infection		P value
	Yes	No	
Hospitalization in the ICU (days)	12.5 ± 13.8	9.9 ± 12.0	0.04
Total hospitalization (days)	26,5 ± 23.3	21.9 ± 19.5	0.03
	Infection by <i>Acinetobacter sp</i>		P value
	Yes	No	
Hospitalization in the ICU (days)	18.7 ± 15.1	10.4 ± 12.6	< 0.01
Total hospitalization (days)	34.0 ± 23.5	23.4 ± 21.6	< 0.01

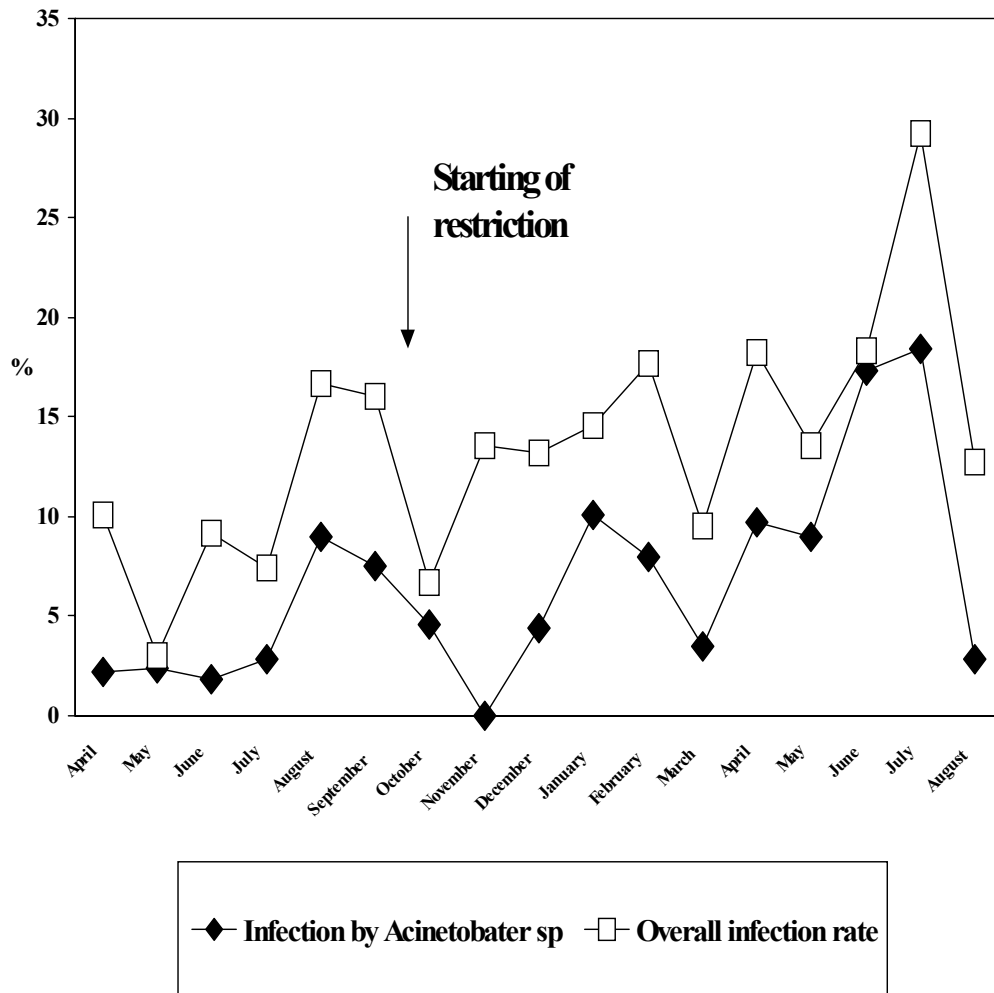


Figure 1. Overall monthly infection rate and infection by *Acinetobacter* sp previously and after the implementation of the restriction of use of antimicrobial drugs

**EFEITOS DA RESTRIÇÃO NO USO DE DROGAS ANTIMICROBIANAS SOBRE
PARÂMETROS CLÍNICOS E BACTERIOLÓGICOS EM UMA UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA.**

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica

Área de Concentração: Farmacologia Clínica

Faculdade de Medicina

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, Brasil.

*Submetido a publicação na Revista Journal of Hospital Infections.

RESUMO

Medidas restritivas de controle de antimicrobianos têm sido propostas para controlar surtos epidêmicos de infecção por germes multirresistentes em hospitais, mas são escassas as publicações a respeito de sua eficácia. Em um estudo quase-experimental com controles históricos, avaliou-se a efetividade de uma intervenção restritiva ao uso de antimicrobianos para controlar a emergência de germes multirresistentes em uma unidade de cuidados intensivos (UTI) de um hospital geral. Os Serviços de Controle de Infecção e Comissão de Medicamentos restringiu o uso de drogas antimicrobianas em pacientes hospitalizados na UTI a não mais que dois agentes simultaneamente, exceto em casos autorizados por aqueles serviços. A incidência de eventos clínicos e bacteriológicos foi comparada entre o ano que precedeu a intervenção e o ano que a seguiu. No total, 225 pacientes com idade igual ou maior de 15 anos, com infecção, internados na UTI por pelo menos 48 horas, foram estudados no ano precedente a intervenção e 263 no ano seguinte a ela. No ano seguinte à intervenção, um percentual menor de pacientes foi tratado simultaneamente com mais de dois antimicrobianos, mas não houve modificação no número total de antimicrobianos prescritos, na duração e no custo do tratamento. Mortalidade e tempo de internação foram similares nos dois períodos de observação. O número de culturas positivas aumentou depois da intervenção, tanto para germes Gram positivos, quanto para germes Gram negativos, principalmente devido ao aumento do número de isolados do trato respiratório. A maioria dos isolados foi *Staphylococcus aureus* dentre os Gram positivos e *Acinetobacter sp* dentre os germes Gram negativos. No ano seguinte à intervenção, a sensibilidade dos microorganismos Gram negativos para carbenicilina, ceftazidima e ceftriaxona aumentou, e para o imipenem diminuiu. A ausência de resposta dessa intervenção

sobre desfechos clínicos pode ser em consequência da insuficiente aderência ou a sua relativa ineficácia. A melhora da sensibilidade microbiana de alguns germes, aumento de custos ou a incidência de efeitos adversos, encoraja o uso de protocolos similares de restrição de drogas antimicrobianas para reduzir a taxa de resistência bacteriana na UTI.

Palavras chaves: restrição de drogas antimicrobianas, infecção hospitalar.

INTRODUÇÃO

A emergência de cepas resistentes de muitos microorganismos é um problema de dimensão mundial^{1,2}, particularmente em hospitais e seus centros de cuidados intensivos^{3,4}. A restrição do uso de drogas antimicrobianas é uma entre muitas medidas propostas para controlar a ocorrência endêmica e epidêmica de infecções nosocomiais causadas por aqueles germes^{4,5,6}, mas os resultados de tais intervenções são pouco difundidos. No ano de 1992, um surto de infecção nosocomial por cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*, anteriormente denominado *Acinetobacter calcoaceticus*, foi detectado na unidade de tratamento intensivo de nosso hospital. Junto com a instituição de medidas padronizadas para detectar a origem e conter o surto, o Serviço de Controle de Infecção e a Comissão de Medicamentos implementaram uma política restritiva no uso de antimicrobianos. Os resultados dessa intervenção são apresentados neste artigo.

MÉTODOS

O surto de infecção nosocomial por *Acinetobacter sp*, em uma unidade de cuidados intensivos (UTI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi caracterizado pela incidência de 9 casos de infecção por 100 pacientes no mês de agosto e 7,5 casos por cem pacientes no mês de setembro de 1992, em comparação com uma taxa média de 2% nos meses precedentes.

O serviço de Controle de Infecção determinou diversas medidas para conter o surto: melhora nas rotinas de assistência respiratória, mediante o uso de aspiração fechada, degermação dos colchões e outros equipamentos, aumento no acessibilidade a anti-sépticos à base de iodo, e retreinamento de enfermeiras e auxiliares.

O Serviço de Controle de Infecção, O Serviço de Medicina Intensiva e a Comissão de Medicamentos decidiram acrescentar, em conjunto, uma restrição rígida no uso de antimicrobianos na UTI. A razão para tal estratégia foi baseada no pressuposto que isso poderia diminuir a pressão seletiva de cepas multirresistentes e pelo fato de que a maioria das doenças infecciosas são tratadas com uma ou duas drogas, mesmo considerando-se indicações empíricas^{7,8,9,10}. Essa intervenção, chamada de “regra dos dois”, consistiu em restringir o uso de drogas antimicrobianas a não mais que dois agentes simultaneamente por paciente. O uso de mais de duas drogas em pacientes com indicação formal deveria ser aprovado por aqueles Serviços, nas discussões de caso rotineiras da UTI. Essa estratégia foi apresentada e discutida em reuniões com a equipe médica. Os médicos das demais unidades do hospital foram instruídos por um boletim que alertava sobre o surto e da solução proposta. Um médico da Comissão de Medicamentos participou das discussões diárias de casos na UTI por três meses seguidos à implantação das medidas restritivas e outro médico do Serviço de Controle de Infecção, por um ano. O boletim foi divulgado em outubro de 1992 e a regra dos dois foi implementada a seguir.

Os parâmetros clínicos e bacteriológicos de pacientes hospitalizados na UTI no ano precedente e no seguinte à aplicação da "regra dos dois" foram comparados em um estudo retrospectivo de delineamento quase-experimental¹¹. Os pacientes foram incluídos se preenchessem os seguintes critérios: idade igual ou superior a 15 anos, duração da internação na UTI de, pelo menos, 48 horas, e diagnóstico de infecção bacteriana.

Os desfechos clínicos foram: mortalidade, tempo de hospitalização, número de drogas antimicrobianas usadas simultaneamente e no total, e custos com estas drogas. A ocorrência de infecção foi determinada por métodos usuais e definida como infecção hospitalar quando não presente ou incubada no momento da internação do paciente¹². Os parâmetros bacteriológicos foram: número de culturas positivas por

paciente, principais microorganismos isolados e suas taxas de sensibilidade a drogas antimicrobianas, de acordo com a concentração inibitória mínima (MIC)¹³.

Diagnóstico de base, procedimentos cirúrgicos ou invasivos sofridos na presente internação, dados clínicos e laboratoriais; foram obtidos em todos os pacientes. O APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation), foi estimado de acordo com os piores parâmetros fisiológicos obtidos nas primeiras 24 horas de internação¹⁴.

As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste-T para amostras independentes e o teste Qui quadrado foi empregado para testar a significância de associação entre as variáveis nominais.

O projeto foi aprovado pelos Comitês Científico e de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTADOS

Um total de 2860 pacientes estiveram internados na UTI de novembro de 1991 a outubro de 1993. Dos 488 que preencheram os critérios de elegibilidade, 225 internaram antes da intervenção e 263 depois. Do total avaliado, 237 tinham tido um episódio de infecção; 187, dois episódios; 49, três; 13, quatro; e 2, cinco episódios de infecção. Um total de 311 (64%) pacientes teve no mínimo, uma cultura positiva.

Suas características demográficas e valores médios do APACHE são apresentados na Tabela I, mostrando que os grupos não diferem substancialmente em termos de exposição a fatores prognósticos. Os componentes do APACHE, incluindo temperatura axilar média, pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão arterial de oxigênio, pH, contagem de leucócitos, escala de Glasgow, foram avaliados no primeiro dia de internação na UTI, sendo similares nos dois grupos. A Tabela I também mostra que a proporção de eventos clínicos agudos foram similares em ambos os grupos. A Tabela II mostra a origem e a topografia das doenças infecciosas

diagnosticadas em cada ano de observação. A maior frequência de infecção nosocomial na coorte pós intervenção foi estatisticamente significativa ($P=0,02$).

Depois da implantação da regra dos dois, menos pacientes foram tratados com mais de dois antibióticos simultaneamente (Tabela III). Essa modificação no padrão de prescrição não foi acompanhada, entretanto, por redução no número total de antimicrobianos usados por paciente, na duração do uso e na despesa com antimicrobianos. A análise individual dos agentes demonstrou que nenhum teve seu padrão de uso modificado substancialmente.

Não houve diferença na mortalidade entre as duas coortes de observação. Causa mortis, tempo de internação na UTI e no Hospital também foram similares em ambos os grupos (Tabela IV).

O número total de culturas foi maior na coorte pós-intervenção. Isso foi atribuído a maior frequência de isolados respiratórios (Tabela V).

No ano seguinte à intervenção, o número de espécies identificadas em culturas aumentou. A proporção da maioria das espécies foi similar nos anos antes e depois da intervenção, mas a frequência de culturas positivas para *Acinetobacter sp* e *Staphylococcus intermedius* foi superior no ano seguinte à implantação da Regra dos Dois (Tabela VI).

A incidência de infecção por *Acinetobacter sp* declinou nos meses seguintes à intervenção, mas aumentou agudamente logo após (figura 1).

O coeficiente de sensibilidade dos principais microorganismos Gram negativos para carbenicilina, ceftazidima, ceftriaxona aumentou na coorte pós-intervenção, enquanto que a proporção de microorganismos sensíveis ao imipenem diminuiu. A taxa de sensibilidade para amicacina, gentamicina, e trimetoprima-sulfametoxazol permaneceu inalterada nos dois períodos de observação (Tabela VII). O coeficiente de sensibilidade para microorganismos Gram positivos não mudou no período pós-intervenção.

Independentemente do período de observação, a ocorrência de infecção respiratória e infecção por *A. calcoaceticus* aumentaram a duração da internação na UTI e no hospital (Tabela VIII).

DISCUSSÃO

A infecção nosocomial acrescenta uma dificuldade a mais a pacientes que já estão sofrendo de doenças graves e, paralelamente, com a seleção de germes multirresistentes constitui um grave problema de saúde pública. É uma das principais causas de morbidade e letalidade, determinando aumento no tempo de hospitalização e elevação de custos médicos. Requerendo uso de múltiplos antibióticos, essas infecções aumentam a pressão seletiva de cepas multirresistentes, perpetuando uma situação alarmante. Isto era exatamente o cenário na UTI de nosso Hospital, quando o Serviço de Medicina Intensiva, de Controle de Infecção e da Comissão de Medicamentos decidiu implantar o estrito controle do uso de antibióticos. Seguindo as recomendações de vários Comitês e autores^{15,16}, e pelo fato de que a maioria das doenças infecciosas serem tratadas, mesmo empiricamente, com não mais que dois antimicrobianos^{7,8,9,10}, aqueles Serviços restringiram o uso simultâneo de drogas antimicrobianas a não mais que dois agentes.

A mortalidade total e suas diferentes causas e tempo de permanência na UTI e no hospital não foram modificados no ano seguinte à implantação da política restritiva. O número de culturas positivas aumentou, devido ao maior número de isolados do trato respiratório. As espécies mais frequentes foram *Staphylococcus aureus* entre os germes Gram positivos e *Acinetobacter sp* entre os germes Gram negativos. No ano seguinte à intervenção, o coeficiente de sensibilidade dos germes Gram negativos para carbenicilina, ceftazidima e ceftriaxona aumentou, enquanto que para o imipenem diminuiu.

A ausência de efeito, para desfechos de maior impacto, pode ser atribuído à aderência parcial à política restritiva pelo corpo médico. Apesar da redução do número de antibióticos usados simultaneamente, a quantidade total de antibióticos prescritos não mudou depois da intervenção. Isso se explica pela substituição mais frequente de esquemas de tratamento. Por outro lado, uma redução substancial

nesses desfechos dificilmente seria esperada, levando-se em conta a gravidade da doença de base da maioria dos pacientes.

O desenho quase-experimental da investigação, com controles históricos, impede uma avaliação mais consistente de tendências de mortalidade. No segundo período, devem ser favoráveis à redução da mortalidade a maior experiência da equipe médica e uma eventual melhoria nos recursos técnicos, mas aparentemente, não houve maiores modificações de equipamento e organização assistencial na UTI. Um eventual aumento de gravidade dos casos, no segundo ano, poderia também ser um outro viés para as associações consideradas. Na coorte pós-intervenção, havia maior proporção de casos cirúrgicos, podendo denotar maior perfil de gravidade desses pacientes. Assim, mesmo a estabilização nas taxas de mortalidade pode coadunar-se com eficácia parcial da intervenção.

A maior proporção de germes multirresistentes no período seguinte a intervenção pode ser atribuído à sua ineficácia ou à tendência histórica, pois no segundo ano, acumulavam-se dois anos de pressão destes germes. Por outro lado, apesar de não ter havido mudança substancial no consumo de antibióticos, a sensibilidade de germes Gram negativos a alguns antibióticos melhorou. Isso e o aumento de resistência ao imipenem sugerem que a mudança mais precoce de esquemas tenha contribuído para diminuir o desenvolvimento de resistência aos agentes utilizados em primeiro lugar.

A taxa de infecção por *Acinetobacter sp* diminuiu por dois meses depois de iniciada a regra de restrição, mas intensificou-se depois. Provavelmente, isso se deva à implantação de outras medidas no controle do surto. A variação sazonal das taxas de infecção não pode ser excluída, mas é evidente que a restrição de drogas antimicrobianas e outras medidas de controle de infecção não foram efetivas a longo prazo.

Restrições de uso de antimicrobianos têm propiciado impactos variáveis na taxa de resistência bacteriana: Por exemplo, depois da glasnost, o número de antibióticos

usados em países do Leste aumentou, mas as políticas restritivas implementadas, a seguir, não alteraram a taxa de resistência dos germes¹⁷. O problema da resistência é considerado crescente e as perspectivas, a longo prazo, são pessimistas e a real eficácia das intervenções ainda não está demonstrada^{18,19}. As dificuldades incluem a não-adesão ao programa restritivo por parte dos médicos assistentes e as múltiplas variáveis que influenciam desfechos clínicos^{20,21,22}.

Os resultados parciais de nosso estudo não devem desencorajar o emprego de medidas de controle no uso de antimicrobianos como forma de conter a emergência de epidemias por microorganismos multirresistentes. A melhora da sensibilidade antimicrobiana de alguns germes, sem-aumento de custos e incidência de efeitos colaterais, estimulam o uso de regras similares de restrição de drogas antimicrobianas para reduzir a taxa de resistência de cepas bacterianas em UTI. A eficácia real dessas intervenções sobre desfechos clínicos deve ser avaliada, entretanto, por ensaios clínicos randomizados conduzidos em paralelo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartlett J G, Froggatt, JW. Antibiotic resistance. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121: 392-6.
2. Mayer K.H, Opal S M, Medeiros A A. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell G L, Douglas RG and Bonnett JE; EDS. Principles and practice of infections diseases . 4th ed.New York: Churchil Livingstone, 1995; 212-22.
3. Trilla, A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive cares units. Intensive Care Med 1994; 20: Supp I-4.
4. Shlaes MD, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, Farrer WE, Greene WH, Levy S, McGowan JE, Ruskin J, Tenover FC, Watanakunakorn C. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infections Diseases Society of America Joint Committee on The Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clinical Infectious Diseases 1997; 25:584-99.
5. Spencer R C. Epidemiology of infection in ICUs. Intensive Care Med 1994; 20 (suppl): 2-6.
6. Gould I M. Steward of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. Journal of Hospital Infection 1999; 43 (Supp) 253 - 60.
7. Moellering RC. Principles of antiinfective therapy. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. Principles and practice of infections diseases . 4th ed.New York: Churchil Livingstone, 1995; 199-210.
8. Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. Principles and practice of infections diseases . 4th ed.New York: Churchil Livingstone, 1995; 2686-94.

9. Pennigton JE. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell G L, Douglas RG and Bennett JE; eds. Principles and practice of infections diseases . 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 2599-2605.
10. Gross PA, Barret TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, Mc Gowan JE, Sweet RL, Wenzel RP. Quality standard for the treatment of bacteremia. Clinical Infection Diseases 1994; 18: 428-30.
11. Cook TD, Campbell DT. Quasi-experimentation: design and analysis issues for field settings. Boston, Houghton Miffling Co, 1979. p 405.
12. Garner J S, Jarvis W R, Emori T G, Horan T C, Hughes J M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1992; 20 (5) : 271-78.
13. Graman P S & Menegus A .M. Microbiology Laboratory Tests. In: Reese R E, A Practical Approach to Infections Diseases. 4th ed New York : 1996; 935-966.
14. Knaus W A, Draper E A, Wagner D P and Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Critical Care Medicine 1985; 13 (10):818-29.
15. Price D J E, Sleigh J D. Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. The Lancet 1970; 12: 1213-1215.
16. Crombach W H J, Dijkshoorn L, Noort-Klaassen M, Niessen J, Knippenberg - Gordebeke G. Control of an epidemic spread of a multi-resistant strain of *Acinetobacter calcoaceticus* in hospital. Intensive Care Medicine 1989; 15: 166-0.
17. Krcmery V & Gould M. Antibiotic policies in Central / Eastern Europe (CEE) after 1990. Journal of Hospital Infections 1999; 43 (supp): 269-74.
18. Bion J F, Elliot T. Preventing cross infection in intensive care. British Journal of Anesthesia 1992; 68:121-2.
19. Trilla, A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive cares units. Intensive Care Med 1994; 20 (supp): 1-4.
20. Nathwani D. How do you measure the impact of an antibiotic policy? Journal of Hospital Infection 1999; 43: (supp): 265-8.

21. Masterton R G. Antibiotic policies and the role of strategic hospital leadership. *Journal of Hospital Infections* on 1999; 43 (Supp): 261-4.
22. Goldman et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. *JAMA* 1996; 275: 234-9.

Tabela I Características demográficas e eventos clínicos que determinaram a hospitalização na CTI nas duas coortes [média \pm DP ou n (%) quando cabível]

Características	Coorte		P
	91-92 n=225	92-93 n=263	
Homens	131 (58,2)	147 (55,8)	0,66
Idade	52,3 \pm 7,2	54,1 \pm 7,8	0,27
APACHE II	14	15	0,33
Insuficiência renal crônica	13 (5,8)	15 (5,7)	0,97
Infarto do miocárdio	12 (5,3)	15 (5,7)	0,87
Acidente vascular encefálico	30 (13,3)	21 (7,9)	0,11
Parada cardíaca	10 (4,4)	21 (7,9)	0,18
Insuficiência renal aguda	21 (9,3)	37 (14,1)	0,19
Infecção do trato urinário	24 (10,7)	24 (9,1)	0,71
Câncer	32 (14,2)	26 (9,9)	0,24
Insuficiência cardíaca	17 (7,6)	26 (9,9)	0,50
*DBPOC	30 (13,3)	37 (14,1)	0,94
Diabetes	28 (12,4)	37 (14,1)	0,74
Insuficiência respiratória	38 (16,9)	62 (23,6)	0,16
Pneumonia	118 (52,4)	129 (49,0)	0,72
Sepse	110 (48,9)	133 (50,6)	0,89
Outras	78 (34,6)	128 (48,7)	0,05
Casos clínicos	181 (80,4)	190 (72,2)	0,04
Casos cirúrgicos	44 (19,6)	73 (27,8)	0,04

* Doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tabela II. Origem e topografia das infecções mais frequentes (n e %).

	Coorte		P
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Infecção respiratória	156 (69,3)	177 (67,3)	0,89
Infecção urinária	36 (16,0)	30 (11,4)	0,96
Peritonite	27 (12,0)	33 (12,5)	0,98
Supuração na incisão	25 (15,5)	33 (12,5)	0,76
Infecção comunitária	87 (40,7)	73 (30,2)	0,02
Infecção hospitalar	127 (59,3)	169 (69,8)	0,02

Tabela III Terapia antibiótica: número de drogas usadas simultaneamente, tempo de uso e custos [média \pm SD ou n (%) quando apropriado].

Terapia antibiótica	Coorte		P
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Não mais que duas drogas	86 (38,6)	132 (50,4)	0,01
Três ou mais drogas	137 (61,4)	130 (49,6)	0,01
Quantidade média	4,2 \pm 2,1	4,1 \pm 2,1	0,34
Tempo de uso (dias)	33,6 \pm 24,2	35,6 \pm 28,1	0,40
Custo (US dollars)	834,1 \pm 1264,5	1037,0 \pm 1476,3	0,10

Tabela IV Mortalidade, principais causa mortis e tempo de internação (n e percentagem, média e desvio padrão quando cabível)

	Coorte		P
	91-92 n = 225	92-93 n =263	
Mortalidade total	116 (51,6)	137 (52,1)	0,99
Morte por sepse	50 (22,2)	75 (28,5)	0,26
Morte por infecção respiratória	33 (14,7)	29 (11,0)	0,35
Hospitalização na UTI (dias)	11,2 ± 13,8	12,1 ± 12,9	0,40
Hospitalização total (dias)	23,7 ± 20,9	26,2 ± 23,2	0,22

Tabela V Frequência (%) dos isolados clínicos

	Coorte		P
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Escarro	74 (15,1)	120 (24,5)	0,01
Sangue	35 (7,1)	56 (11,4)	0,13
Urina	35 (7,1)	30 (6,1)	0,22
Pus	29 (5,9)	36 (13,6)	0,88
Outros	24 (4,9)	56 (11,4)	<0,02
Total	197 (40,3)	298 (61,7)	0,05

Tabela VI Número total de isolados clínicos por paciente (média e desvio padrão).

	Coorte		P
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Germes Gram negativos	221 (0,98 ± 1,43)	387 (1,47 ± 1,68)	<0,01
Germes Gram positivos	122 (0,5 ± 0,1)	190 (0,7 ± 0,1)	0,03
<i>Escheria coli</i>	42 (0,2 ± 0,5)	54 (0,2 ± 0,5)	0,66
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39 (0,2 ± 0,5)	67 (0,6 ± 0,5)	0,08
<i>Acinetobacter sp</i>	28 (0,1 ± 0,5)	93 (0,4 ± 0,8)	<0,01
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	28 (0,1 ± 0,4)	39 (0,1 ±0,4)	0,53
<i>Enterobacter aerogenes</i>	36 (0,7 ± 0,4)	25 (0,1 ± 0,3)	0,06
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	26 (0,1 ± 0,3)	0,00
<i>Staphylococcus aureus</i>	65 (0,3 ± 0,7)	120 (0,5 ± 0,7)	0,00
<i>Enterococcus faecalis</i>	21 (0.1 ± 0.7)	14 (0.5 ± 0.2)	0.13
<i>S. epidermidis</i>	15 (0,1 ± 0,7)	23 (0,1 ± 0,3)	0,45
<i>S. intermedius</i>	0	10 (0,1 ± 0.2)	<0,01

Tabela VII Susceptibilidade de microorganismos Gram negativos a alguns antimicrobianos (percentagem)

Droga	Coorte		P
	91-92 n =225	92-93 n =263	
Carbenicilina	21 (22,8)	98 (36,0)	0,02
Ceftazidima	47 (58,0)	180 (69,5)	0,07
Ceftriaxona	21 (27,3)	143 (57,9)	<0,01
Imipenem	41 (100,0)	205 (87,2)	0,01

Tabela VIII Duração da hospitalização na UTI e no hospital nos pacientes com ou sem infecção no trato respiratório com ou sem infecções por *Acinetobacter sp.*

	Infecção do trato respiratório		P
	Sim	Não	
Hospitalização na UTI (dias)	12,5 ± 13,8	9,9 ± 12,0	0,04
Hospitalização total (dias)	26,5 ± 23,3	21,9 ± 19,5	0,03
	Infecção por <i>Acinetobacter sp</i>		P
	Sim	Não	
Hospitalização na UTI (dias)	18,7 ± 15,1	10,4 ± 12,6	< 0,01
Hospitalização total (dias)	34,0 ± 23,5	23,4 ± 21,6	< 0,01

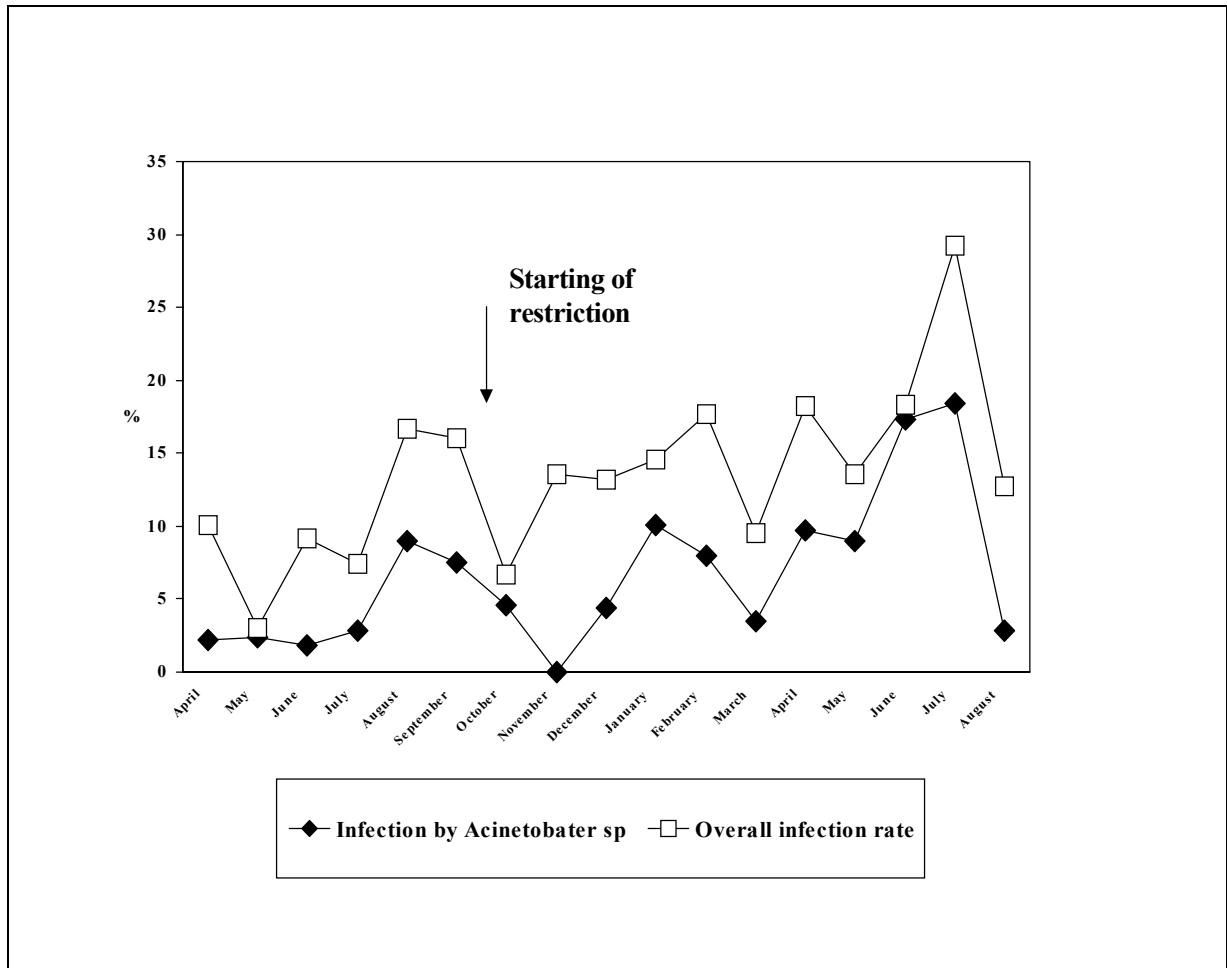


Figura1. Taxa global de infecção e infecção por *Acinetobacter calcoaceticus* sp previamente e depois da implantação da restrição ao uso de drogas antimicrobianas.