



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Campus Macaé



AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS EM CENTRO DE TRATAMENTO  
INTENSIVO EM UM HOSPITAL PRIVADO DO NORTE FLUMINENSE

Gisella Britto Perez

Macaé

Julho/2016

Gisella Britto Perez

AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS EM CENTRO DE TRATAMENTO  
INTENSIVO EM UM HOSPITAL PRIVADO DO NORTE FLUMINENSE.

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro- Campus Macaé como requisito para obtenção do título de farmacêutico.

Orientadora: Thaísa Amorim  
Co-orientador: Saulo Garcia

Macaé

Julho/2016

*“Tudo quanto fizerdes, fazei-o de todo o coração, como para o Senhor e não para homens”*

*Colossenses 3:23 (Bíblia Sagrada)*

Dedico este trabalho

A Deus, a toda a minha família e a cada um que se fez presente durante essa trajetória.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por sempre me guiar e me sustentar diante das muitas dificuldades e me fortalecer a cada dia.

Aos meus pais Oscar e Cynthia Perez por todo o amor, carinho, compreensão e incentivo durante toda essa jornada.

A minha orientadora Thaísa Amorim por acreditar em mim, por todos os ensinamentos, atenção dedicada e paciência.

Ao meu co-orientador e coordenador de estágio, Saulo Garcia, pelo incentivo, apoio e por todo o ensino me passado até hoje.

Ao meu melhor amigo e namorado Yago Dinali, pelo apoio, conforto nos momentos de dificuldade e conselhos durante todo esse tempo, se fazendo presente em todos os momentos. Te amo.

Aos amigos da faculdade que se tornaram peça de grande importância para que os dias fossem mais fáceis.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram com sugestões ou críticas que certamente enriqueceram esse trabalho. Muito obrigada!

## RESUMO

O uso de antibióticos em centro de tratamento intensivo se dá por diversas situações como sepse, profilaxia, pós cirurgia infectada entre outras. O uso indiscriminado deste tipo de medicamento poderá trazer a comunidade prejuízos como resistência múltipla ou escassez da terapia antibacteriana. O objetivo do presente trabalho é analisar a antibioticoterapia com Meropenem 1g e Polimixina B 500.000 UI na Unidade de Terapia Intensiva Adulto em hospital privado localizado no município de Macaé- RJ. Como metodologia propôs-se a captação dos dados através de relatório de saída de medicamentos por paciente, emitido pelo sistema MV 2000i. O relatório gerado continha informações como o nome do paciente, nome do médico prescritor, número do atendimento, data da movimentação, código da movimentação, nome do medicamento dispensado, código do medicamento, quantidade dispensada, tipo de embalagem primária, valor unitário e total da quantidade dispensada, lote, data de validade e unidade de internação. Com os dados obtidos no relatório foram organizados em tabelas no programa Excel, uma para o antibiótico Meropenem 1g e outra para Polimixina B 500.000 UI, onde os dados essenciais retirados do relatório para produção das tabelas foram o nome do paciente, para que se pudesse diferenciá-los, data da movimentação daquele medicamento para UTI Adulto, quantidade dos medicamentos dispensados por dia, quantidade de pacientes utilizado cada medicamento ao mês, número médio de frascos de medicamentos por pacientes e preço médio do tratamento por paciente. Com isso, as tabelas foram divididas por mês, sendo eles outubro de 2015, novembro de 2015, dezembro de 2015 e janeiro de 2016, e em cada mês os dias da movimentação do medicamento em questão e sua quantidade de saída para cada paciente internado em UTI adulto (UTI Adulto I e II), podendo-se analisar também ao final de cada mês tanto a quantidade total de medicamentos dispensados para a UTI Adulto I e II quanto o total de dias de tratamento de cada paciente. Os achados apontam que no período avaliado foram dispensados em um mês entre 71 e 258 frascos de Meropenem e para polimixina B entre 20 e 166 frascos. Estes medicamentos estavam distribuídos para no máximo 12 pacientes que utilizaram o Meropenem e 7 pacientes para a polimixina B. O custo médio mensal dos tratamentos variou entre R\$ 235,29 e 3.659,25, apontando que há um valor monetário bastante alto envolvido. Os dados iniciais apontam para a não apresentação de padrão entre quantidade de medicamentos entre os pacientes que

utilizam a terapia, e alto custo da terapia medicamentosa. Os antibióticos são um dos grupos farmacológicos mais prescritos, e seu consumo continua aumentando ao longo do tempo. A escolha, uso, administração, cuidado na dosagem a fim de evitar doses inadequadas e terapêuticas que levam à resistência bacteriana é uma responsabilidade que cabe à equipe de saúde como um todo.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	<b>Estrutura química do Meropenem.....</b>	<b>12</b>
<b>Figura 2</b>	<b>Estrutura química da Polimixina B .....</b>	<b>13</b>
<b>Quadro 1</b>	<b>Quantidade de medicamento dispensado por mês .....</b>	<b>18</b>
<b>Quadro 2</b>	<b>Número de pacientes total por mês que fizeram uso de Meropenem 1g e Polimixina B 500.000 UI.....</b>	<b>19</b>
<b>Quadro 3</b>	<b>Número médio de medicamentos dispensados por paciente ....</b>	<b>19</b>
<b>Quadro 4</b>	<b>Preço aproximado de tratamento .....</b>	<b>20</b>
<b>Quadro 5</b>	<b>DDD estabelecida para cada antibiótico e DDD calculada para os 4 meses de estudo (120 dias) para cada um dos antibióticos. ...</b>	<b>29</b>
<b>Quadro 6</b>	<b>DDD calculada para os antibióticos nos 4 meses de estudo, separadamente.....</b>	<b>29</b>
<b>Quadro 7</b>	<b>Valor da DDD nos 4 meses de estudo, unificando as UTIs. ....</b>	<b>29</b>
<b>Gráfico 1</b>	<b>Consumo de antimicrobianos expresso em DDD (dose diária definida) por 100 leitos-dia, no período de outubro de 2015 a janeiro de 2016. ....</b>	<b>30</b>
<b>Gráfico 2</b>	<b>Consumo geral de antimicrobianos das duas UTIs expresso em DDD (dose diária definida) por 100 leitos-dia, no período de outubro de 2015 a janeiro de 2016.....</b>	<b>30</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CTI</b>	Centro de Tratamento Intensivo
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>CCIH</b>	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
<b>SCIH</b>	Sistema de Controle de Infecção Hospitalar
<b>ESBL</b>	Betalactamases de Espectro Ampliado
<b><i>E.coli</i></b>	<i>Escherichia coli</i>
<b><i>P.aeruginosa</i></b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b><i>A. baumannii</i></b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>ATC/DDD</b>	Anatômica Terapêutico Química/Dose Diária Definida
<b>WHO</b>	Organização Mundial da Saúde
<b><i>S. pneumoniae</i></b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b><i>H. influenzae</i></b>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<b><i>N. meningitidis</i></b>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<b>CVVH</b>	Hemofiltração venovenosa contínua
<b>CVVHD</b>	Hemodiálise venovenosa contínua
<b>CVVDF</b>	Hemodiafiltração venovenosa contínua
<b>KPC</b>	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>36</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>38</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são substâncias naturais ou sintéticas que agem sobre microrganismos inibindo o seu crescimento ou causando a sua destruição. É a segunda classe de fármacos mais utilizada sendo responsável por 20 a 50% das despesas hospitalares. É prescrita em larga escala em atendimentos ambulatoriais e também como automedicação. Esta ampla utilização de antimicrobianos pode afetar de forma significativa não somente a microbiota do paciente que o utiliza, mas também a ecologia microbiana dos outros pacientes (MOTA *et al*, 2010).

É relevante destacar que a prescrição desses fármacos vem aumentando constantemente em todo o mundo. Em países em desenvolvimento, perfazem cerca de 35% do orçamento com medicamentos. A cada década, novos fármacos são lançados no mercado e nota-se uma tendência em priorizar o uso de medicações com maior tecnologia e, conseqüentemente, maior custo. Entretanto, quando são realizados estudos sobre o uso adequado e racional de medicamentos verifica-se que nem sempre há diferença relevante na relação entre custo e efetividade entre novos e antigos fármacos (MOLIN, 2008).

Conforme a Lei Federal nº 9.431 de 6 de Janeiro de 1997, infecção hospitalar, também denominada institucional ou nosocomial é aquela adquirida após a internação de um paciente em hospital e que se manifeste durante a internação ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a hospitalização pode-se citar como exemplos as transmissões cruzadas transmitidas através das mãos de profissionais ou por fômites. A propagação de microrganismos, em alguns casos resistentes, pode favorecer o aumento de infecções e colonização dos pacientes. Esta propagação ocorre como consequência de importantes fatores, tais como o uso excessivo, indiscriminado e de forma inadequada de antibióticos e a baixa conformidade da equipe assistencial com as recomendações de controle de infecção. O aumento progressivo da resistência bacteriana nas instituições hospitalares possui maior gravidade nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e ao analisar o impacto da infecção hospitalar em UTI, verifica-se que ela é responsável pelo aumento significativo da mortalidade, morbidade, tempo de internação e utilização de recursos materiais e financeiros (OLIVEIRA & CARDOSO & MASCARENHAS, 2010).

Com a descoberta dos antibióticos, os médicos acreditaram que as infecções estariam extintas; porém, o abuso em sua utilização, selecionou germes resistentes, agravando o problema. A única maneira de amenizar esse mal é pelo controle e a prevenção, coordenados por uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, o que, embora seja uma exigência legal, é encontrado em menos da metade dos hospitais brasileiros, e ainda assim uma minoria exerce atividades básicas de controle, de acordo com levantamento realizado pelo próprio Ministério da Saúde (ROSA, 2013).

A CCIH deve avaliar as rotinas de prescrição (terapêuticas, profiláticas ou empíricas) no intuito de proteger os pacientes das infecções e orientar a equipe de funcionários, familiares e acompanhantes sobre técnicas de controle de infecção, bem como promover sistema de vigilância intensiva sobre: transmissão das infecções, uso de antimicrobianos e resistência microbiana (MENEZES *et al*, 2007).

A CCIH que hoje é regularizada pela Portaria Nº 2616, 12 de Maio de 1998, é indispensável na prevenção da resistência bacteriana, pois são desenvolvidas ações a fim de minimizar as infecções no ambiente hospitalar e conseqüentemente as resistências bacterianas. O controle do uso de antimicrobianos é um dos pontos mais importantes da CCIH e do Sistema e Controle de Infecção Hospitalar (SCIH). Entretanto, observa-se que muitos hospitais realizam esse controle de maneira insuficiente, devido a vários fatores como resistência de muitos profissionais à orientação, por considerarem que o SCIH está interferindo na sua conduta terapêutica; e o próprio SCIH que, muitas vezes, não pode atuar por questões éticas (VASCONCELOS & OLIVEIRA & ARAÚJO, 2015).

O elevado consumo de antimicrobianos em UTI reflete a gravidade dos pacientes. Estas unidades concentram os pacientes clínicos ou cirúrgicos mais graves internados em hospitais e apresentam as taxas de infecção mais elevadas e por isso a UTI é considerada um núcleo de emergência e disseminação de germes multirresistentes devido a algumas características peculiares, como: unidade restrita/fechada, alta frequência de contato profissional paciente, maior probabilidade de transmissão cruzada de patógenos, maior gravidade do paciente, alta pressão seletiva por antimicrobianos de amplo espectro e maior possibilidade de contaminação do meio ambiente (JACOBY, 2008).

Micro-organismos multirresistentes são aqueles resistentes a diferentes classes de antimicrobianos testados em exames microbiológicos. Esses isolados surgem

devido a diferentes fatores, sendo que o principal deles está na utilização empírica e inadequada por parte da população. A incidência de isolados cada vez mais resistentes aos antimicrobianos disponíveis na terapêutica atual vem crescendo tanto no meio hospitalar como no comunitário. As infecções causadas por esses microrganismos, principalmente nos casos em que ocorrem em pacientes críticos, fazem com que a terapêutica não obtenha êxito, prolongando as internações hospitalares e aumentando a mortalidade (IBRAHIM *et al*, 2000; GAITE *et al* 2008).

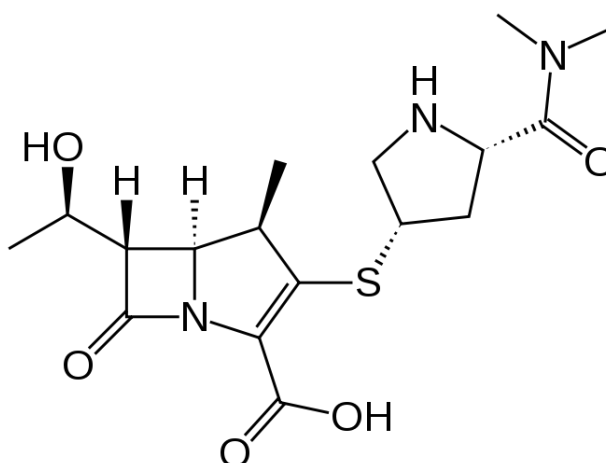
Infecções causadas por bactérias multirresistentes geralmente são associadas com os altos índices de morbidade e mortalidade. Além disso, os encargos financeiros da resistência antimicrobiana podem ser significantes como resultado de hospitalizações prolongadas devido as falhas de tratamentos com antibióticos. O impacto econômico da resistência bacteriana pode ser mensurado não somente por despesas de saúde diretamente, mas também pelos problemas de saúde causados nos indivíduos afetados e na sociedade (MACVANE, 2016).

Para o tratamento das infecções no CTI, na grande maioria dos casos de infecções graves, a terapêutica empírica é iniciada até que seja obtido o resultado das culturas com isolamento do agente causador da infecção. O tratamento de escolha deve ser de amplo espectro, a fim de cobrir todos os possíveis microrganismos causadores, sendo modificado assim que haja a definição do agente etiológico e da sua sensibilidade aos antibióticos. Entretanto, a manutenção da terapia de amplo espectro é prejudicial por diversos fatores como possibilitar maior toxicidade ao paciente em relação aos antibióticos de menor espectro, facilitar as interações medicamentosas, encarecer o tratamento e favorecer a superinfecção por microrganismos resistentes (MOLIN, 2008).

Uma classe de antibiótico muito utilizada nos pacientes gravemente enfermos é a dos carbapenêmicos, da qual faz parte o Meropenem. É um fármaco de amplo espectro, com ação contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbias. Consiste na primeira linha de tratamento empírico em pacientes agudamente enfermos (MOLIN, 2008).

Os carbapenêmicos são uma classe de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos que substituem um átomo de carbono por um de enxofre e acrescentam uma ligação dupla ao núcleo de penicilina. Inibem a síntese da parede celular e possuem um espectro de atividade especialmente amplo. Foram introduzidos em 1985 e durante anos tem sido o agente mais importante para o tratamento de infecções causadas por bactérias

multirresistentes (LIMA, 2015). Os carbapenens, por serem fármacos de amplo espectro e com penetração na maioria dos sítios de infecção, podem ser utilizados no tratamento de infecções em que exista uma forte suspeita de microbiota aeróbia e anaeróbia ou infecções causadas por organismos multirresistentes. Apresentam eficácia no tratamento de pacientes graves com infecção abdominal, infecções do sistema nervoso central, pneumonia, infecção de pele e partes moles, infecção do trato urinário e infecções ginecológicas (ANVISA, 2016).



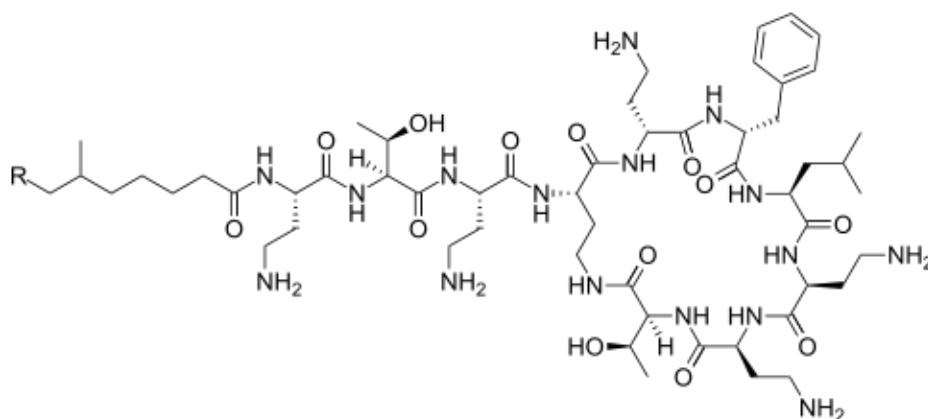
**Figura 1 Estrutura química do Meropenem**

Os carbapenêmicos se tornaram os antibióticos mais utilizados na antibioticoterapia de infecções graves adquiridas em UTI com comprovação ou suspeita de serem causadas por bactérias gram-negativas resistentes aos medicamentos, especificamente em instituições com altos índices de organismos produtores de betalactamases de espectro ampliado (ESBL, do inglês, Extended-Spectrum Betalactamase). Contudo, a resistência aos carbapenens entre *P aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, e patógenos da família Enterobacteriaceae, surgiu com um aumento da prevalência. Com o surgimento desses fenótipos resistentes e opções antimicrobianas limitadas, fármacos mais antigos, como colistina e fosfomicina, ressurgiram. Infelizmente o tratamento com esses antibióticos antigos possui desvantagens e incertezas quanto a sua utilização devido a uma compreensão incompleta de sua farmacocinética / farmacodinâmica e propriedades toxicocinéticas / toxicodinâmica (MACVANE, 2016). Mais problemático é o surgimento de bactérias gram-negativas pan-resistentes, junto com algumas cepas resistentes a todos os antibióticos disponíveis atualmente (incluindo as polimixinas).

Devido as opções limitadas de tratamento, o desenvolvimento de novos antibióticos que sejam efetivos no tratamento de patógenos gram negativos é de grande importância, e um número de novos agentes promissores estão em fase de desenvolvimento ou foram recentemente aprovados (MACVANE, 2016). As polimixinas são antimicrobianos polipeptídeos com mecanismo de ação distinto dos demais antimicrobianos utilizados atualmente. Assim, a possibilidade de resistência cruzada com outros antimicrobianos é muito remota, permitindo que as polimixinas sejam ativas contra muitas espécies de bactérias multirresistentes. Há duas polimixinas disponíveis comercialmente, colistina (polimixina E) e polimixina B.

As polimixinas interagem com a molécula de polissacarídeo da membrana externa das bactérias gram-negativas, retirando cálcio e magnésio, necessários para a estabilidade da molécula de polissacarídeo. Esse processo é independente da entrada do antimicrobiano na célula bacteriana e resulta em aumento de permeabilidade da membrana com rápida perda de conteúdo celular e morte da bactéria.

Além de possuir potente atividade bactericida, as polimixinas também apresentam atividade antiendotoxina. O lipídeo A da molécula de lipossacarídeo, que representa a endotoxina da bactéria gram-negativa, é neutralizado pelas polimixinas. A resistência natural de bactérias gram-positivas está relacionada à incapacidade do fármaco de penetrar na parede celular. Entre os gram-negativos a resistência pode ocorrer por mecanismo semelhante, ou por diminuição na ligação à membrana celular (ANVISA, 2016).



**Figura 2 Estrutura química da Polimixina B**

As polimixinas são ativas contra uma grande variedade de bacilos gram-negativos (incluindo *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.) incluindo muitas espécies de enterobactérias (como *E. coli* e *Klebsiella* spp.) e bacilos não-fermentadores, com

isso têm sido utilizadas na prática clínica no tratamento de infecções graves por bacilos gram-negativos multirresistentes como *P.aeruginosa* e *A.baumannii*, principalmente, no tratamento de pneumonias associadas à assistência à saúde, infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateteres, nas infecções do sítio cirúrgico e nas infecções do trato urinário. Porém, a toxicidade e o pouco conhecimento sobre as propriedades farmacológicas e eficácia clínica da Polimixina limitam a ampla utilização dessa classe de antimicrobianos. O efeito tóxico mais frequente é a lesão renal, que se caracteriza por necrose tubular aguda, diretamente relacionado ao mecanismo de ação desses antimicrobianos (ANVISA, 2016).

Entre os métodos científicos de avaliação do consumo de antimicrobianos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza a metodologia da Anatomical Therapeutic Chemical/Dose Definida Diária (ATC/DDD) a qual se trata de uma unidade de medida internacional que tem como objetivo auxiliar na determinação do consumo real no ambiente hospitalar, permitindo estabelecer o perfil de utilização destes fármacos e realizar comparabilidade interinstitucional. Além de servir como subsídio para que a CCIH possa revisar a política de antimicrobianos existente e avaliar sua aceitação e cumprimento (ONZI, 2011; ROCHA, 2009).

A DDD é definida pela World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology como a dose média de manutenção diária para determinado fármaco, na sua principal indicação, em pacientes adultos, com 70 kg, por uma determinada via de administração e expressa em quantidade de princípio ativo (ONZI, 2011).

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo do presente trabalho é analisar a antibioticoterapia com Meropenem 1g e Polimixina B 500.000 UI na Unidade de Terapia Intensiva Adulto em hospital privado localizado no município de Macaé- RJ.

### **2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar, no período de outubro de 2015 a janeiro de 2016, indiretamente possíveis erros de origens diversas na terapia com tais antibióticos.

Quantificar a distribuição de polimixina B 500.000 UI e Meropenem 1g para pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva.

Comparar a dispensação de polimixina B 500.000 UI e Meropenem 1g na Unidade de Terapia Intensiva Adulto em hospital privado localizado no município de Macaé-RJ com os principais protocolos de antibioticoterapia para estes medicamentos por ter observado que estes antibióticos possuem alto valor e são utilizados de forma frequente especificamente nas UTIs.



### 3. METODOLOGIA

O hospital do estudo em questão é um hospital privado e está localizado no município de Macaé-RJ. Possui aproximadamente 112 leitos no total, os quais estão distribuídos pelos diversos setores do hospital que são: UTI Pediátrica (7 leitos), Posto 1 (23 leitos), Posto 2 (15 leitos), Posto 3 (18 leitos), Posto 4 (4 leitos), Sala Amarela Adulto II (5 leitos), Sala Amarela Adulto I (5 leitos), Sala Amarela Pediátrica (6 leitos), Sala Vermelha Adulto (2 leitos), Sala Vermelha Pediátrica (1 leitos), UTI Adulto I (10 leitos), UTI Adulto II (9 leitos), UTI Neonatal (7 leitos).

Os dados para esse estudo foram obtidos através de um relatório de saída de medicamentos por paciente, emitido pelo sistema MV 2000i. Este sistema é um abrangente Sistema de Gestão Hospitalar, que administra as informações geradas em todos os setores do hospital, possibilitando a visão integrada dos processos organizacionais e o controle eficiente dos recursos, custos e resultados da instituição. O Sistema abrange as áreas de gestão hospitalar, gestão do paciente, gestão clínica, diagnóstico e terapia, gestão de materiais, faturamento, gestão financeira, serviços de apoio entre outros (MV SISTEMAS, 2007). O relatório gerado continha informações como o nome do paciente, nome do médico prescritor, número do atendimento, data da movimentação, código da movimentação, nome do medicamento dispensado, código do medicamento, quantidade dispensada, tipo de embalagem primária, valor unitário e total da quantidade dispensada, lote, data de validade e unidade de internação.

Com os dados obtidos no relatório foram organizados em 2 tabelas no programa Excel, uma para o antibiótico Meropenem 1g e outra para Polimixina B 500.000 UI, onde os dados essenciais retirados do relatório para produção das tabelas foram o nome do paciente, para que se pudesse diferenciá-los (ainda que não fosse divulgado ou essencial para análise), data da movimentação daquele medicamento para UTI Adulto e quantidade dos medicamentos dispensados por dia. Com isso, as tabelas foram divididas por mês, sendo eles outubro de 2015, novembro de 2015, dezembro de 2015 e janeiro de 2016, e em cada mês os dias da movimentação do medicamento em questão e sua quantidade de saída para cada paciente internado em UTI adulto (UTI Adulto I e II), podendo-se analisar também ao final de cada mês tanto a quantidade total de medicamentos dispensados para a UTI Adulto I e II quanto o total de dias de tratamento de cada paciente.

Medidas de estatística descritiva foram utilizadas para análise realizada pelo programa Excel onde dados não paramétricos foram evidenciados.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, foi contabilizada uma quantidade total de 46 pacientes internados na UTI fazendo uso dos antibióticos Meropenem 1g e/ou Polimixina B 500.000 UI durante os meses de outubro de 2015 a janeiro de 2016, totalizando 4 meses de estudo, sendo 24 o número total de pacientes internados na UTI 1 e 22 na UTI 2. Vale ressaltar que as duas UTIs recebem pacientes com mesma relevância clínica, entretanto são setores espacialmente separados.

Analisando os dados iniciais com a distribuição de medicamentos por dia/paciente ao longo dos meses, pode-se verificar a quantidade de Meropenem e Polimixina B liberados por mês para cada UTI (quadro 1). Neste período observou-se que a menor quantidade de Meropenem se deu em janeiro de 2016 para UTI 2 enquanto a menor quantidade de Polimixina B ocorreu em novembro de 2015 também na UTI 2. Porém se observarmos os maiores índices de distribuição teremos para Meropenem em janeiro de 2016 com 258 frascos e para Polimixina em novembro de 2015 com 166 frascos.

Quantidade de medicamento total/mês				
Mês/Ano	UTI 1		UTI 2	
	Meropenem 1g	Polimixina B 500.000 UI	Meropenem 1g	Polimixina B 500.000 UI
Out/2015	221	86	129	66
Nov/2015	255	166	163	20
Dez/2015	138	141	189	91
Jan/2016	258	135	71	121

**Quadro 1** Quantidade de medicamento dispensado por mês

O número de pacientes internados em cada UTI também pode ser determinado diferenciando o número de pacientes fazendo uso de Meropenem e de polimixina B durante esses 4 meses (quadro 2). Neste cenário, houve em janeiro de 2016 o maior número de pacientes usuários de Meropenem na UTI 1, enquanto para polimixina o maior índice ocorreu em outubro de 2015.

Número de pacientes total/mês				
Mês/Ano	UTI 1		UTI 2	
	Meropenem 1g	Polimixina B 500.000 UI	Meropenem 1g	Polimixina B 500.000 UI
Out/2015	8	7	7	4
Nov/2015	9	5	10	2
Dez/2015	6	2	8	3
Jan/2016	12	6	6	2

**Quadro 2 Número de pacientes total por mês que fizeram uso de Meropenem 1g e Polimixina B 500.000 UI.**

Através dessas informações pode-se contabilizar o número médio de medicamentos liberados por paciente em cada mês, diferenciando as duas UTIs (quadro 3), resultado da divisão da quantidade de medicamentos total (quadro 1) pelo número de pacientes nos meses de outubro/2015 a janeiro/2016 (quadro 2). Nesta análise a maior média de consumo para o Meropenem se deu na UTI 1 em novembro de 2015, enquanto a polimixina teve sua maior média em janeiro de 2016 a UTI 2.

Número médio de medicamentos/paciente				
Mês/Ano	UTI 1		UTI 2	
	Meropenem 1g	Polimixina B 500.000 UI	Meropenem 1g	Polimixina B 500.000 UI
Out/2015	27,62	12,28	18,42	16,5
Nov/2015	28,33	33,2	16,3	10
Dez/2015	23	70,5	23,62	30,33
Jan/2016	21,5	22,5	11,83	60,5

**Quadro 3 Número médio de medicamentos dispensados por paciente**

Com a média de frascos de cada antibiótico e o valor unitário de cada medicamento apresentado no relatório emitido pelo sistema do hospital durante o período do estudo, pode-se estimar o preço aproximado do tratamento com os dois antibióticos nas duas UTIs (quadro 4). Este resultado foi dado pela multiplicação do número médio de medicamentos liberados por paciente em cada mês pelo valor unitário aproximado de cada antibiótico, sendo Meropenem 1g R\$19,89 e Polimixina

B R\$51,91. Como os valores unitários apresentavam flutuações no relatório, foi considerado o maior valor de cada antibiótico.

Preço médio de tratamento (R\$)				
Mês/Ano	UTI 1		UTI 2	
	Meropenem 1g	Polimixina B 500.000 UI	Meropenem 1g	Polimixina B 500.000 UI
Out/2015	549,36	637,45	366,37	856,51
Nov/2015	563,48	1723,41	324,20	519,1
Dez/2015	457,47	3659,65	469,80	1574,43
Jan/2016	427,63	1167,97	235,29	3140,55

**Quadro 4 Preço aproximado de tratamento**

Este quadro mostrou preços de tratamento chegando a um máximo de R\$ 563,48 no tratamento com Meropenem 1g no mês de novembro/2015 e R\$ 3659,65 no tratamento com Polimixina B no mês de dezembro/2015.

De acordo com o Guia Farmacêutico 2014/2015 do Hospital Sírio Libanês, o Meropenem é indicado para tratamento de infecções intra-abdominais como peritonite e apendicite complicada, tratamento de meningite bacteriana em pacientes pediátricos  $\geq 3$  meses de idade, causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*, tratamento de infecções complicadas da pele e da estrutura da pele causada por organismos susceptíveis (GUIA FARMACEUTICO HOSPITAL SÍRIO LIBANES, 2014/2015).

A dose máxima de Meropenem é de 9g/dia e sua dose usual em adultos nos casos de *Pseudomonas*, colangite, neutropenia febril, pneumonia, sepse é de 1g a cada 8h; Nos casos de infecções ginecológicas ou pélvicas e infecções de pele, é utilizada a dose de 500mg a cada 8h e nos casos de insuficiência renal a dose deve ser ajustada, portanto sendo o Clcr 26-50mL/min, administra-se a dose recomendada com base em indicação a cada 12 horas, Clcr 10-25mL/min deve-se administrar metade da dose recomendada a cada 12 horas, e Clcr <10mL/min deve-se administrar metade da dose recomendada a cada 24 horas (op. sit.).

Em pacientes que necessitam de hemodiálise, a administração pode ser de forma diferenciada conforme abaixo:

Intermitente: Administra-se dose após diálise de 500mg a cada 24 horas. CVVH: Dose de ataque de 1g seguida de 500mg a cada 8h. CVVHD/CVVHDF: Dose de ataque de 1g seguida de 500mg a cada 6-8h. Possui estabilidade de 2 horas em temperatura ambiente e 24 horas sob refrigeração.

Ainda de acordo com o Guia Farmacêutico 2014/2015 do Hospital Sírio Libanês, a Polimixina B 500.000UI (equivalente a 50mg de sulfato de polimixina B) é indicada para infecções agudas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *H. Influenzae* – especificamente em infecções das meninges, *Escherichia coli* – especificamente em infecções do trato urinário, *Aerobacter aerogenes* – especificamente no caso de bacteremias, *Klebsiella pneumoniae* – especificamente no caso de bacteremias (GUIA FARMACEUTICO HOSPITAL SÍRIO LIBANES, 2014/2015; KIVITKO, 2010).

Sua dose usual em adultos como dose de ataque é de 25.000UI/kg (2,5 mg/kg) seguido de 15.000 -25.000UI/kg/dia divididos de 12/12 h e a dose máxima diária é de 2.000.000UI/dia (200 mg/dia). Na pediatria, para crianças de 1 mês a 2 anos a dose utilizada é de 40.000UI/kg/dia dividida em 12/12h, e crianças com idade > 2 anos a dose é de 15.000-25.000UI/kg/ dia a cada 12 horas.

A polimixina não é muito administrado por via intramuscular devido a dor intensa provocada no local da administração, porém a dose utilizada nesses casos para adultos e crianças é de 25.000 – 30.000UI/kg/dia dividida em 4-6 horas. Na pediatria: 1 mês a 2 anos a dose é 40.000UI/kg/dia.

Por via intratecal, a dose em adultos e Crianças > 2 anos é de 50.000UI 1 vez/dia, durante 3-4 dias, e então 50.000 UI a cada 48 horas por pelo menos 2 semanas após a cultura do líquido se apresentar negativa e a concentração de glicose voltar ao normal. Crianças < 2 anos de idade a dose é de 20.000UI 1 vez/dia por 3-4 dias ou 25.000UI 1vez/dia a cada 48 horas. Deve-se continuar com uma dose de 25.000UI a cada 48 horas por pelo menos 2 semanas após as culturas do líquido se apresentarem negativas e a concentração de glicose voltar ao normal (op. sit.).

Não é necessário ajuste de dose nos casos de insuficiência renal e hepática e a polimixina B possui estabilidade físico-química de 72h sob refrigeração, porém o medicamento deve ser utilizado em até 48h devido à estabilidade microbiológica (RDC 67/2007).

Com isso podemos analisar de forma geral que de acordo com o quadro 3, a quantidade média de frascos de Meropenem dispensados para sua utilização por paciente fica na faixa de aproximadamente 20 por mês, durante os meses de estudo

em questão, quando deveriam ser dispensados 90 frascos por mês para cada paciente, considerando que a dose usual de Meropenem nas indicações descritas acima é de 1g de 8/8h e que cada frasco contem 1g de medicamento, a quantidade por dia de Meropenem dispensada para as UTIs seria de 3 frascos, totalizando ao final do mês, 90 frascos.

Analisando também a Polimixina B, pode-se observar que ocorre uma grande variação na quantidade média de frascos dispensados por paciente nas duas UTIs, onde esses números se distanciam muito chegando a liberação de 10 frascos em um mês e a 70 frascos em outro mês.

Considerando que a dose máxima diária de Polimixina B é de 2.000.000 UI, ou seja, 4 frascos de Polimixina B 500.000UI, totaliza-se a utilização máxima de 4 frascos por dia, e por mês de aproximadamente 120 frascos, o que também não é observado em nenhum dos meses de estudo.

Estabelecendo o peso dos pacientes internados nas UTIs como um padrão de 70 kg, observa-se que a dose usual indicada de acordo com a literatura que é de 15.000UI – 25.000 UI/kg/dia.

Para 15.000 UI, em pacientes de 70 kg a dose é de 1.050.000 UI/dia (aproximadamente 2,1 frascos) e por mês, considerando como 30 dias, 63 frascos/paciente. Para 25.000 UI/kg/dia a dose é de 1.750.000 UI/dia (3,5 frascos/dia) e por mês, 105 frascos/paciente.

Comparando estes cálculos com o quadro 3, supõe-se que a posologia utilizada foi provavelmente a de 15.000 UI/kg/dia para pacientes de 70 kg, pois a média de frascos dispensados para UTI/paciente/mês que mais se aproxima do valor padrão calculado, que seriam 63 frascos por mês, é a do mês de janeiro de 2016 na UTI 2, que totaliza a dispensação de 60,5 frascos nesse mês. Na UTI 1 o valor que mais se aproxima da dose usual de 15.000 UI/kg/dia é a do mês de dezembro de 2015, onde a média de frascos dispensados/paciente foi de 70,5 no mês.

Relacionando também o custo do tratamento, temos que 1 frasco ampola de Polimixina B chega no valor de R\$ 51,81 aproximadamente, então o valor do tratamento por mês para cada paciente é de aproximadamente R\$ 3.264,03, partindo do pressuposto que em 30 dias o paciente fará uso de 63 F/A de Polimixina 500.000 UI, totalizando uma dose de 31.500.000 UI/mês, de acordo com o protocolo de posologia de 15.000 UI/kg/dia para pacientes de 70 kg. Entretanto, se o tratamento segue o protocolo de 25.000 UI/kg/dia, em um paciente de 70 kg, o paciente fará uso

de 105 F/A em 30 dias e conseqüentemente o custo do tratamento por mês será de R\$ 5.440,05.

Ao analisar o Meropenem, temos que 1 frasco chega no valor de R\$19,89, então o valor do tratamento por mês para cada paciente é de R\$1.790,10 contando que em 30 dias o paciente fará uso de 90 F/A.

Comparando o quadro 4 com o resultado dos cálculos do valor aproximado do tratamento com Polimixina B, de acordo com os protocolos de posologia, observa-se que o valor deveria variar entre R\$3.264,03 a R\$ 5.440,05 por mês, considerando a estadia do paciente na UTI durante todo o mês. Porém o que se observa é um valor que chega a um máximo de R\$ 3.659,65 por mês (valor observado na UTI 1), sendo o único valor mais próximo ao valor real do tratamento. Já os outros meses, estes apresentaram valores menores e abaixo do esperado para a menor dose do tratamento (15.000 UI/kg/dia) de acordo com a literatura.

Comparando o quadro 4 com o resultado dos cálculos do valor aproximado do tratamento com Meropenem, de acordo com os protocolos de posologia, observa-se que o valor deveria ser de R\$ 1.790,10 por mês, considerando a estadia do paciente na UTI durante todo o mês. Porém o que se observa nesse estudo é um valor que chega a um máximo de R\$ 563,48 por mês (valor observado na UTI 1).

Estes resultados podem ser explicados pela oscilação do número de F/A dispensados por paciente em cada dia, onde muitas vezes os frascos eram dispensados em menor quantidade, pela não estadia dos pacientes durante todo o mês na UTI, seja pela transferência destes para outro setor, casos de óbito ou outros fatores que interferiram no resultado dos cálculos.

O aumento no consumo de antibióticos tem resultado em elevados custos para saúde pública. Gastos com antibióticos podem alcançar mais de 50% dos gastos gerais com medicamentos de um hospital (POTOCKI, *et al.*, 2003). Nos hospitais brasileiros, os antibióticos estão entre os grupos farmacológicos mais prescritos, demonstrando aumento do consumo ao longo do tempo (CARVALHO; MAGARINOS-TORRES & OSORIO-DE-CASTRO, 2007).

Para avaliar o consumo de antimicrobianos no hospital em questão, utilizou-se o cálculo de Dose Definida Diária por 100 leitos-dia, que é feito a partir da seguinte fórmula:



$$\text{DDD}_{(\text{Medicamento})}/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{A}{B} \times \frac{100}{T \times C \times F}$$

Onde: A é a quantidade do medicamento consumido (em UI, g) durante o período estabelecido; B é a DDD estabelecida para o medicamento; T é o período de tempo de observação, em dias; C é o número de leitos disponíveis; F é o índice de ocupação no tempo considerado.

A DDD é uma unidade técnica de medida que possibilita estimar o consumo, independente da forma de apresentação e do preço do medicamento, é definida como a dose média de manutenção diária para determinado fármaco, na sua indicação principal, em adultos. Esta unidade foi criada para superar falhas inerentes de outras unidades de medida, possibilitando realização de comparações internacionais. Pois preserva os resultados quanto a variações de preço e apresentações ao longo do tempo. (CARVALHO; MAGARINOS-TORRES & OSORIO-DE-CASTRO, 2007). No entanto, não reflete, necessariamente, a dose utilizada. Por outro lado, A DDD apresenta algumas desvantagens, como por exemplo, não traduzir o uso de medicamentos em pediatria, em pacientes com insuficiência renal, bem como, o emprego profilático dos antibacterianos. Além disso, para determinadas classes de antibacterianos, há diferença importante entre a dose diária definida e a dose diária prescrita que pode superestimar a quantidade de antibacteriano utilizada (SANTOS, 2010).

A DDD foi determinada em consulta ao ATC/DDD Index 2016 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, sendo 3g para o Meropenem e 0,15g para a Polimixina B.

Foram feitos então, cálculos de DDD para os 4 meses de estudo (120 dias) e para os 4 meses separadamente (30 dias), a fim de comparar o consumo dos antimicrobianos durante esse tempo de estudo.

Com os resultados foi produzido um quadro contendo a DDD estabelecida para cada antibiótico e a DDD calculada para os 4 meses de estudo (120 dias) para cada um deles (quadro 5), um quadro contendo a DDD calculada para os antibióticos nos 4 meses de estudo separadamente, utilizando 30 dias para o cálculo de todos os meses (quadro 6), e um quadro contendo o valor da DDD nos 4 meses de estudo separadamente, unificando as UTIs (quadro 7).

Esses cálculos de DDD do Meropenem e polimixina B liberados para as Unidades de Tratamento Intensivo do Hospital privado, estão demonstrados abaixo:

Para os 4 meses de estudo:

### UTI 1

#### **Meropenem:**

$$\text{DDD}_{(\text{Medicamento})}/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{872}{3} \times \frac{100}{120 \times 10 \times 10} = 2,42$$

#### **Polimixina B:**

$$\text{DDD}_{(\text{Medicamento})}/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{26,4}{0,15} \times \frac{100}{120 \times 10 \times 10} = 1,46$$

#### **Em UI:**

$$\text{DDD}_{(\text{Medicamento})}/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{264000000}{1500000} \times \frac{100}{120 \times 10 \times 10} = 1,46$$

### UTI 2

#### **Meropenem:**

$$\text{DDD}_{(\text{Medicamento})}/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{552}{3} \times \frac{100}{120 \times 9 \times 9} = 1,84$$

#### **Polimixina B:**

$$\text{DDD}_{(\text{Medicamento})}/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{14,9}{0,15} \times \frac{100}{120 \times 9 \times 9} = 0,99$$

#### **Em UI:**

$$\text{DDD}_{(\text{Medicamento})}/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{149000000}{1500000} \times \frac{100}{120 \times 9 \times 9} = 0,99$$

**Obs:** 500.000UI=0,05g.

Cálculo de DDD para cada mês separadamente:

## **Meropenem**

### **UTI 1**

#### **OUTUBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{221}{3} \times \frac{100}{30 \times 10 \times 10} = 2,43$$

#### **NOVEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{255}{3} \times \frac{100}{30 \times 10 \times 10} = 2,80$$

#### **DEZEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{138}{3} \times \frac{100}{30 \times 10 \times 10} = 1,51$$

#### **JANEIRO/2016**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{258}{3} \times \frac{100}{30 \times 10 \times 10} = 1,51$$

### **UTI 2**

#### **OUTUBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{129}{3} \times \frac{100}{30 \times 9 \times 9} = 1,76$$

#### **NOVEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{163}{3} \times \frac{100}{30 \times 9 \times 9} = 2,22$$

#### **DEZEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{189}{3} \times \frac{100}{30 \times 9 \times 9} = 2,58$$

#### **JANEIRO/2016**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{71}{3} \times \frac{100}{30 \times 9 \times 9} = 0,97$$

**Polimixina B 500.000 UI****UTI 1****OUTUBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{4,3}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 10 \times 10} = 0,95$$

**NOVEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{8,3}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 10 \times 10} = 1,82$$

**DEZEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{7,05}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 10 \times 10} = 1,55$$

**JANEIRO/2016**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{6,75}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 10 \times 10} = 1,48$$

**UTI 2****OUTUBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{3,3}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 9 \times 9} = 0,81$$

**NOVEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{1}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 9 \times 9} = 0,24$$

**DEZEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{4,55}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 9 \times 9} = 1,12$$

**JANEIRO/2016**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{6,05}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 9 \times 9} = 1,49$$

DDD para as duas UTIs unificadas:

**Meropenem**

**OUTUBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{350}{3} \times \frac{100}{30 \times 19 \times 19} = 1,07$$

**NOVEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{418}{3} \times \frac{100}{30 \times 19 \times 19} = 1,28$$

**DEZEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{327}{3} \times \frac{100}{30 \times 19 \times 19} = 1,00$$

**JANEIRO/2016**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{329}{3} \times \frac{100}{30 \times 19 \times 19} = 1,00$$

**Polimixina B**

**OUTUBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{7,6}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 19 \times 19} = 0,46$$

**NOVEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{9,3}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 19 \times 19} = 0,57$$

**DEZEMBRO/2015**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{11,6}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 19 \times 19} = 0,71$$

**JANEIRO/2016**

$$\text{DDD}(\text{Medicamento})/100 \text{ Leitos/dia} = \frac{12,8}{0,15} \times \frac{100}{30 \times 19 \times 19} = 0,78$$

Medicamentos	DDD estabelecida (g)	DDD calculada	
		UTI 1	UTI 2
Meropenem	3	2,42	1,84
Polimixina B	0,15	1,46	0,99

Quadro 5 DDD estabelecida para cada antibiótico e DDD calculada para os 4 meses de estudo (120 dias) para cada um dos antibióticos.

MESES	MEROPENEM 1g		POLIMIXINA B 500.000	
	UTI 1	UTI 2	UTI 1	UTI 2
OUTUBRO	2,43	1,76	0,95	0,92
NOVEMBRO	2,80	2,22	1,82	0,27
DEZEMBRO	1,51	2,58	1,55	1,24
JANEIRO	2,83	0,97	1,48	1,65

Quadro 6 DDD calculada para os antibióticos nos 4 meses de estudo, separadamente.

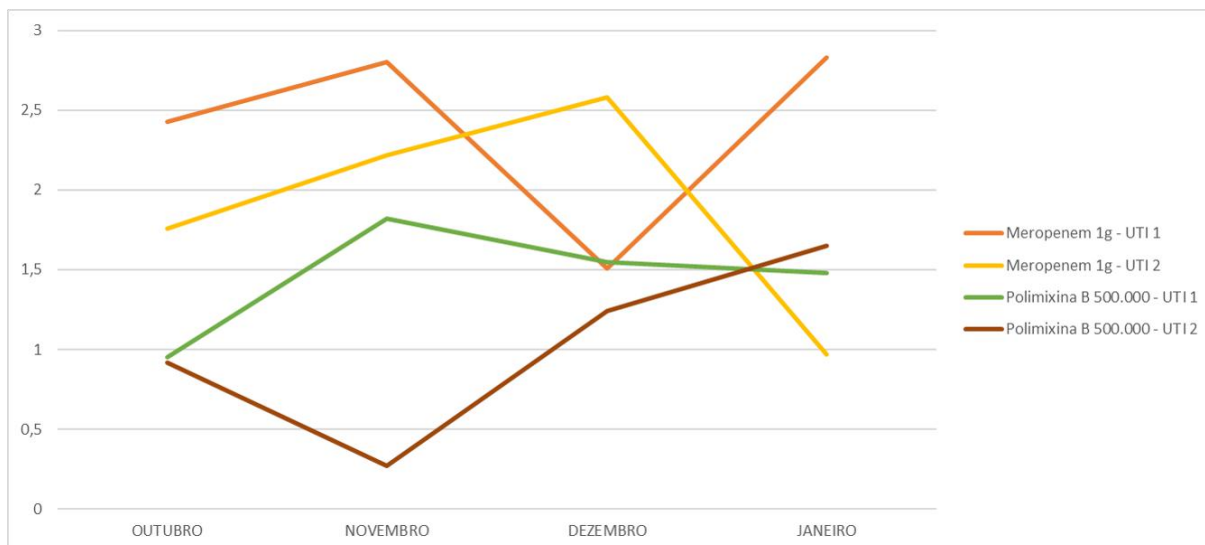
MESES	MEROPENEM 1g	POLIMIXINA B 500.000
OUTUBRO	1,07	0,46
NOVEMBRO	1,28	0,57
DEZEMBRO	1,00	0,71
JANEIRO	1,00	0,78

Quadro 7 Valor da DDD nos 4 meses de estudo, unificando as UTIs.

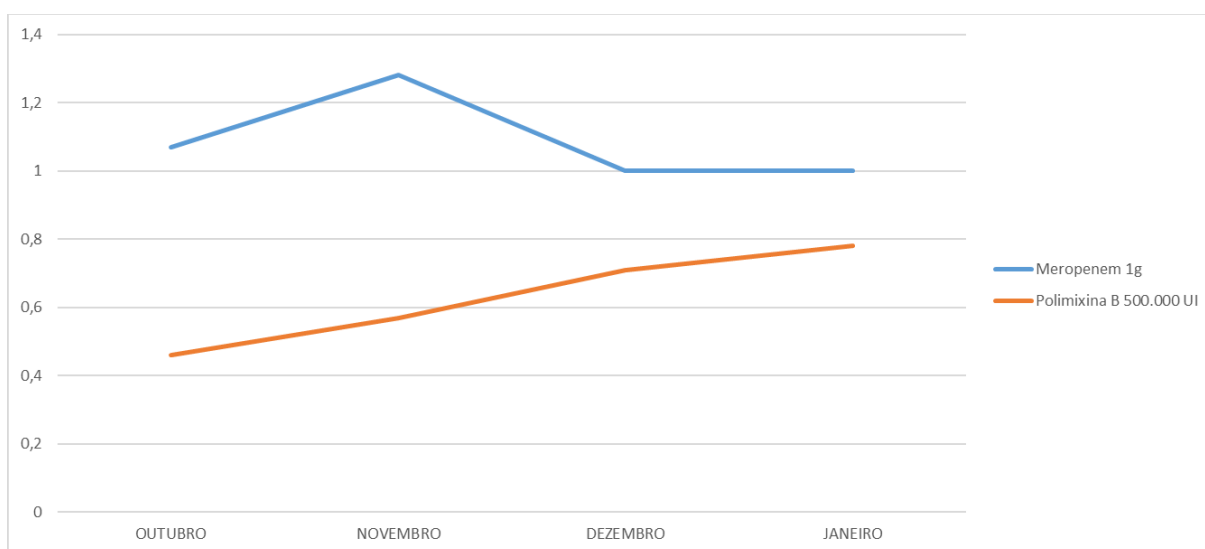
Analisando o quadro 5, observa-se que o Meropenem obteve valores de DDD abaixo, porém próximos a DDD estabelecida, mostrando a utilização mais racional do mesmo quando comparado a polimixina B que obteve resultados de DDD bem maiores do que a DDD estabelecida, revelando seu possível uso abusivo durante o período de estudo.

No quadro 6, pode-se perceber variações no consumo desses antimicrobianos no decorrer dos meses, assim como no quadro 7, que mostra o valor da DDD porém sem a divisão das 2 UTIs. Então a partir do quadro 6 e do 7 foram elaborados dois gráficos para a melhor visualização e comparação da DDD entre os meses de estudo.

Considerando o quadro 7, fez-se uma média mensal das DDD calculadas, resultando nos valores para o Meropenem 1 g de 1,08 DDD/100 leitos-dia, e para a Polimixina B 500.000 UI de 0,63 DDD/100 leitos-dia.



**Gráfico 1 Consumo de antimicrobianos expresso em DDD (dose diária definida) por 100 leitos-dia, no período de outubro de 2015 a janeiro de 2016.**



**Gráfico 2 Consumo geral de antimicrobianos das duas UTIs expresso em DDD (dose diária definida) por 100 leitos-dia, no período de outubro de 2015 a janeiro de 2016.**

Ao analisar o gráfico 1, nota-se que no início do período estudado, nos meses de outubro e novembro, houve um aumento do consumo de Meropenem em ambas as UTIs, porém no mês de dezembro houve um decréscimo neste consumo na UTI 1 e um aumento dele na UTI 2, o que se refletiu na média mensal demonstrada no gráfico 2 como uma compensação, fazendo a linha permanecer contínua nos meses de novembro e dezembro.

Já a Polimixina mostrou seu consumo aumentado no gráfico 1 nos meses de outubro e novembro na UTI 1 e diminuído na UTI 2. Mas em dezembro e janeiro este consumo foi aumentado na UTI 2 e diminuído levemente na UTI 1, mostrando ao final do estudo, no mês de janeiro, uma inversão, onde o consumo de polimixina na UTI 2 se mostrou maior que o da UTI 1. Este resultado é mostrado no gráfico 2 como um aumento contínuo do consumo de Polimixina ao longo dos meses nas duas UTIs.

De forma geral, o gráfico 2 mostra um consumo elevado de Meropenem no início dos meses do estudo e estabilização deste ao final do estudo. Já a polimixina teve seu consumo aumentado gradativamente durante todo o período do estudo.

Em estudo feito por Besen (2008), o qual analisou o padrão de consumo de antimicrobianos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de 2000 a 2006 através da metodologia ATC/DDD, mostrou que o Meropenem / imipeném tiveram uma pequena representatividade em relação ao consumo global dos antimicrobianos (2,22%), média de 1,57 DDD/100 leitos/dia; entretanto, destacou uma evolução crescente, estatisticamente significativa, de 0,60 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 2,90, em 2006, o que representou aproximadamente 380% de aumento de consumo (gradiente 0,2854; P= 0,017; IC= 0,0779 a 0,4929).

Castro e colaboradores (2002) no sul do Brasil, verificou que os carbapenêmicos foram utilizados em média de 1,39 DDD/100 leitos/dia num período de seis anos, destacando um significativo aumento de consumo do Meropenem.

Cabe salientar que os carbapenêmicos, por serem fármacos de amplo espectro e com penetração na maioria dos sítios de infecção, podem ser utilizados no tratamento de infecções em que exista uma forte suspeita de microbiota aeróbia e anaeróbia ou infecções causadas por microrganismos multirresistentes; porém, não devem ser empregados corriqueiramente em infecções para as quais existam outras alternativas, evitando assim a indução de resistência bacteriana (BESEN, 2008). No Japão, estudo realizado por Fujimura e colaboradores (2007) foi avaliada a associação entre o uso de carbapenêmicos e a incidência de *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao imipeném e os autores verificaram que o uso de somente um agente carbapenêmico, no caso o imipeném, pode ter sido um dos fatores contribuintes para a alta taxa detectada de resistência a *P. aeruginosa* observada em um grupo de hospitais.



Estudo realizado na Turquia em hospital terciário de ensino e pesquisa com 672 leitos em 2012 as classes de antibióticos mais consumidas foram fluoroquinolonas (10,5 DDD/100 leitos-dia), seguido por  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamase (10,1 DDD/100 leitos-dia), carbapenens (9,2 DDD/100 leitos-dia), tigeciclina (2,9 DDD/100 leitos-dia), polimixina (2,5 DDD/100 leitos-dia) e aminoglicosídeos (1,2 DDD/100 leitos-dia) (BOZKURT, *et al.*, 2014).

Ao analisar a tabela feita inicialmente, contendo a quantidade diária dispensada para cada paciente nos meses de outubro/2015 a janeiro/2016, algumas hipóteses podem ser levantadas.

A tabela mostra que para a maioria dos pacientes, não houve uma liberação contínua diária dos medicamentos ao longo dos meses, podendo ser pela não estadia dos mesmos na UTI durante todos os meses de estudo, o que acabou reduzindo a média da quantidade de medicamento dispensada por paciente por mês, como visto no quadro 3, sabendo que os medicamentos só foram contabilizados durante a estadia do paciente na UTI, e não em outras unidades de internação.

Observa-se também o não seguimento de um padrão diário da quantidade de frascos dispensados na maioria dos casos. No caso do Meropenem, o padrão correto a ser seguido é de liberação de 1 frasco de Meropenem 1g de 8/8h, totalizando 3 frascos ao dia, durante todos os dias de tratamento. Porém na tabela observa-se uma variação dessas quantidades por dia, mostrando uma grande oscilação na dose dispensada. O mesmo é observado na dispensação da Polimixina B, onde a dose máxima é de 4 frascos/dia, a dose usual é de aproximadamente 2-4 frascos/dia, e o que é observado é a mesma oscilação dessas quantidades por dia.

Em ambos os casos, Polimixina B e Meropenem, houve essa oscilação na liberação dos medicamentos observando-se diferenças nas quantidades de medicamentos dispensados por dia por todo o tratamento, não correspondendo a um protocolo de posologia correto. Ao analisar tal fato, e considerando que as quantidades dispensadas por dia sejam realmente as quantidades administradas no paciente, tem-se um problema considerável em relação a dose diária que cada paciente recebe, visto que esta é diferente a cada dia ao longo do tratamento do paciente, sendo subdose ou sobredose podendo-se até mesmo observar ausência de dose em diversos casos. Este fato nos leva a refletir na grande possibilidade do desenvolvimento de resistência bacteriana, já que teoricamente o tratamento não está sendo seguido conforme o protocolo de posologia. Portanto a escolha, uso,

administração e cuidado na dosagem a fim de evitar terapêuticas e doses inadequadas que levam à resistência bacteriana é responsabilidade que cabe à equipe de saúde como um todo (HOEFEL & LAUTERT, 2006).

A resistência aos antibióticos ocorre como uma consequência natural da habilidade das bactérias de se adaptarem, onde o uso indiscriminado desses antibióticos aumenta a pressão seletiva e também, a oportunidade da bactéria ser exposta aos mesmos. Esta oportunidade facilita a aquisição de mecanismos de resistência, fazendo com que o antibiótico não tenha mais o mesmo efeito sobre a mesma (SANTOS, 2004).

Os carbapenêmicos foram considerados as últimas linhas de defesa contra infecções por micro-organismos multirresistentes. Contrariando esta ideia, um isolado de *Klebsiella pneumoniae* produzindo uma carbapenemase surgiu na Carolina do Norte e se tornou endêmico. A enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), identificada em *Klebsiella pneumoniae*, pela primeira vez em 2001 nos Estados Unidos, tem sido responsável por surtos nosocomiais em todo o mundo. Sabe-se que esta enzima pode ser produzida também por outras enterobactérias. As KPC são resistentes não só a todos os  $\beta$ -lactâmicos, mas também a outras classes de antimicrobianos, como aminoglicosídeos e fluorquinolonas, além disso, estudos demonstraram que a sua taxa de mortalidade se aproxima de 50%, representado, portanto, um grande desafio para a terapia clínica atual (QUEIROZ et al, 2012).

Em revisão de literatura sobre tratamentos para infecções por KPC, polimixina foi o antibiótico mais comumente utilizado (OLIVEIRA, 2014). Embora sua efetividade ainda não esteja bem estabelecida. Estudos *in vitro* tem demonstrado atividade bactericida e sinergia de efeito quando polimixinas são testadas em combinação com carbapenens ou tigeciclina (POURNARAS, 2011; PANEY, 2011). Além disso, estudo desenvolvido por Lee e colaboradores avaliaram em 2009, 12 pacientes com hemocultura positiva persistente para *K. pneumoniae* produtora de KPC. Por 3 dias foi realizado tratamento com polimixina B como monoterapia e também em combinação com tigeciclina. Os autores sugerem que a terapia de combinação pode ter impedido a resistência em pacientes que receberam polimixina B e a tigeciclina.

Mesmo com aumento de relatos de cepas bacterianas resistentes a polimixina, esta é uma das poucas classes de antibióticos que permanecem susceptíveis a bactérias produtoras de KPC. Sendo assim o tratamento por terapias combinadas

pode ser uma estratégia importante no manejo de infecções causadas por bactérias produtoras de KPC (HUMPHRIES, 2010).

A emergência de resistência a  $\beta$ -lactâmicos em espécies da tribo *Proteeae* tem ocasionado preocupações em virtude da resistência intrínseca apresentada por isolados deste grupo à polimixina (LECLERCQ, 2013). A polimixina é considerado fármaco de última escolha para tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas multirresistentes, e a resistência intrínseca a polimixina tem limitado as possibilidades de escolha terapêuticas, sobretudo nos casos envolvendo isolados com resistência adquirida a carbapenem.

As infecções hospitalares ocasionam custos consideráveis aos sistemas de saúde em todo o mundo, e isso pode ser visto em um estudo realizado em hospitais de Belo Horizonte, onde a infecção cirúrgica foi identificada como o segundo sítio de maior frequência de infecções hospitalares e pontuaram diversas questões, incluindo evitar a antibioticoprofilaxia indiscriminada para redução da prevalência de infecções e dos custos associados (REZENDE et al, 1998).

Em um trabalho de HEINECK e colaboradores (1999) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS., os autores constataram que a antibioticoprofilaxia correta no que se refere a doses e horário de administração de algumas cirurgias não era seguida pelos cirurgiões, levando ao aumento de custos e indução na resistência bacteriana. O aumento da resistência fatalmente leva ao aumento dos custos pelo uso de medicamentos.

Os custos financeiros associados a antibióticos são grandes e a preservação destes fármacos na prevenção da resistência representa uma estratégia para a situação alarmante de um país em que o sistema de saúde é precário e as verbas destinadas à saúde pública são insuficientes. Com o planejamento para prevenir os erros e abusos de antibióticos, WEY (1995) relata que 17% das solicitações de antimicrobianos, segundo um estudo realizado no Hospital São Paulo foi negado pelo controle de infecção hospitalar, significando uma economia de U\$ 300,000 por ano. A influência da prática de enfermagem com a omissão de doses ou outros erros pode levar ao insucesso terapêutico que conseqüentemente trará mais gastos.

O desenvolvimento da resistência bacteriana é, até o presente momento, considerado inexorável. O uso de antimicrobianos com espectro maior do que necessário, o esquema posológico inadequado e o tempo prolongado de

antibioticoterapia são fatores que facilitam a seleção de cepas resistentes (HOEFEL & LAUTERT, 2006).

A administração de antibióticos requer controle rigoroso da enfermagem dos horários, diluições e intervalos entre doses para que o efeito entre o pico máximo de ação e o nível mínimo requerido para destruição bacteriana seja o esperado para terapêutica eficaz evitando seleção de organismos resistentes.

Não se pode afirmar, que administrações de doses inferiores às prescritas, por erros de preparo e administração determinam atraso da cura ou mesmo ineficácia do tratamento. Entretanto, esses riscos são iminentes e o conhecimento sobre a administração é determinante para o êxito da terapêutica.

Falhas repetidas de doses menores ou intervalos inadequados em um mesmo paciente fatalmente levarão ao insucesso terapêutico. Administrações de doses completas são de responsabilidade de todos os envolvidos no processo, desde o preparo até a infusão (FORD et al., 2003).

## 5. CONCLUSÃO

Neste estudo, foi possível observar quantidades dos antibióticos Meropenem e Polimixina B liberados para a UTI de um hospital privado do município de Macaé sem obedecer a um padrão de posologia correto, muitas vezes omitindo dias de tratamento conforme informado no relatório emitido pelo sistema do hospital.

Essas diferenças de quantidades liberadas podem ter sido de origens diversas como erro de prescrição, erros de dispensação como o não registro do frasco no sistema, quebra do frasco e liberação de outro, esquecimento de dose, transferência do paciente para outro setor do hospital, dentre outros.

Ao calcular e analisar os resultados da Dose Diária Definida para cada antibiótico, notou-se um aumento do consumo de ambos, principalmente da Polimixina B, ao longo dos 4 meses de estudo, outubro de 2015 a janeiro de 2016.

O aumento de consumo de antibióticos como um todo tem extrema importância pois existe grande preocupação com a possibilidade de surgimento de resistência antimicrobiana.

A prevenção do surgimento da resistência antimicrobiana é de grande importância para os sistemas de saúde pois geram consequências negativas tanto clínicas como econômicas. Infecções associadas aos cuidados de saúde são uma fonte potencialmente modificáveis de morbidade e mortalidade na UTI.

Para melhorar esse quadro e evitar as consequências negativas a saúde, a maior atuação do farmacêutico na área de farmácia clínica é necessária, através da análise minuciosa das evoluções dos pacientes no sistema observando os dias de tratamento, analisando exames laboratoriais e auxiliando na escolha da melhor terapia. A utilização de antibióticos também deve seguir um acompanhamento específico pela CCIH, de modo a monitorar mais rigorosamente sua utilização no hospital pois a presença de uma CCIH atuante objetiva promover o uso racional de antimicrobianos, o que traz benefícios para o paciente e para o hospital, podendo diminuir o número de infecções hospitalares, diminuir o tempo de internação do paciente, reduzir os gastos com antimicrobianos e o fator de multirresistência a várias classes de medicamentos.

O acompanhamento dos antibióticos estudados nesse trabalho foi feito por tempo restrito pois foram aqueles julgados mais significativos pelo preço e pela sua

importância clínica, porém trabalho semelhante poderia ser feito abrangendo todos os setores do hospital com todos os antibióticos.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. ANVISA.. Antimicrobianos - principais grupos disponíveis para uso clínico - Carbapenems. 2007. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede\\_rm/cursos/rm\\_controlere/opas\\_web/modulo1/carbapenems.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/carbapenems.htm)>. Acesso em: 14 maio 2016.

BRASIL. ANVISA. . Antimicrobianos - principais grupos disponíveis para uso clínico - Polimixinas. 2007. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede\\_rm/cursos/rm\\_controlere/opas\\_web/modulo1/polimixinas.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/polimixinas.htm)>. Acesso em: 14 maio 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União 15 de maio de 1998.

BOZKURT, F.; KAYA, S.; TEKIN, R.; GULSUN, S.; DEVECI, O.; DAYAN, S.; HOSOGLU, S. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. *J. Infect. Public Health* 7, 161-169, 2014.

CARVALHO, J. M.; MAGARINOS-TORRES, R.; OSÓRIO-DE-CASTRO, C. G. S. Estudo de utilização de medicamentos em hospitais brasileiros: uma revisão bibliográfica. *Rev.Bras. Farm.*, v.88, n.22, p.77-82, 2007.

GAITE, F.B. *et al.* Nuevas opciones terapêuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. *Revista Espanhola de Quimioterapia, Lleida*, v. 21, n. 1, p.9-13, 2008.

MENEZES, F.G. *et al.* Evolução da farmacoterapia de antibióticos em pacientes com infecção hospitalar. *Saúde Coletiva*, v. 4, n. 15, p. 84-88, 2007.

HEINECK, I. *et al.* Prescribing practices for antibiotic profilaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *American Journal of Infection Control*. v.27, n.3, p.296-300,1999.

HOEFEL, H.H.K.; LAUTERT, L. Administração endovenosa de antibióticos e resistência bacteriana: responsabilidade da enfermagem. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v.8, n. 3, p.441-9, 2006.

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS. Guia Farmacêutico, 2014/2015. 8ª edição.

HUMPHRIES, R.M. *et al.* Successful treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and bacteraemia with a combination of high-dose tigecycline and colistin. *Journal Of Medical Microbiology*, [s.l.], v. 59, n. 11, p.1383-1386, 1 nov. 2010. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.023010-0>.

IBRAHIM, E.H. *et al.* The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. *Chest*, [s.l.], v. 118, n. 1, p.146-155, jul. 2000. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.1.146>.

JACOBY, T.S. Associação entre o consumo de antimicrobianos e multirresistência bacteriana em Centro de Terapia Intensiva de Hospital Universitário Brasileiro, 2004-2006 [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.

KIVITKI, C.H.C. Eficácia da Polimixina B no tratamento de bacteremias por *Pseudomonas Aeruginosa*. 2010. Dissertação (Mestrado) – Curso de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

LECLERCQ, R. *et al.* EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology And Infection*, [s.l.], v. 19, n. 2, p.141-160, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x>.

LIMA, Fernanda Cristina Gomes de. Análise da ação do Meropenem e Polimixina E com a IgG humana frente isolados de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de infecções relacionadas à Assistência à Saúde. 2015. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.



MACVANE, S. H.. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *Journal Of Intensive Care Medicine*, [s.l.], p.1-13, 15 jan. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066615619895>.

MOLIN, G.Z.. ESTUDO SOBRE O USO DE MEROPENEM E VANCOMICINA NA UTI DO HU - UFSC Trabalho. 2008. 29 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

MOTA, L.M. et al. Uso Racional de Antimicrobianos. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 43, n. 2, p.164-72, 2010.

OLIVEIRA, A.C.; CARDOSO, C.S.; MASCARENHAS, D. Precauções de contato em unidades de terapia intensiva: fatores facilitadores e dificultadores para adesão dos profissionais. *Revista da Escola de Enfermagem USP*, v.44, n. 1, p. 161-5, 2010.

OLIVEIRA, L.R.S. Estudo de perfil de resistência e consumo de antibióticos em um hospital terciário do Distrito Federal entre 2008 e 2013. 2014. 82 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade de Brasília, Ceilândia, 2014.

PANKEY, George A.; ASHCRAFT, Deborah S.. Detection of synergy using the combination of polymyxin B with either Meropenem or rifampin against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*, [s.l.], v. 70, n. 4, p.561-564, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.003>.

POURNARAS, Spyros et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and Meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time–kill assay. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, [s.l.], v. 37, n. 3, p.244-247, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.10.031>.

PRABAKER, K.; WEINSTEIN, R.A.. Trends in antimicrobial resistance in intensive care units in the United States. *Current Opinion In Critical Care*, [s.l.], v. 17, n. 5, p.472-

479, out. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mcc.0b013e32834a4b03>.

QUEIROZ, G.M. *et al.* Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, Araraquara, v. 10, n. 2, p.132-138, 2012.

REZENDE, E. M. *et al.* Prevalence of nosocomial infections in general hospitals in Belo Horizonte. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. v.19, n.11, p.872-876, 1998.

ROCHA, M.A; CARNEIRO, P.M; CASTILHO, S.R. Estudo da utilização de medicamentos antimicrobianos de 2003 à 2004 em pacientes adultos em hospital terciário no Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Farmácia*, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p.50-53, 2009.

ROSA, L.S.; PINEDO, F.J.R. A importância do farmacêutico dentro de um programa de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH). Disponível em: <[http://www.senaaires.com.br/Biblioteca/tcfacesa/farm2013/ A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO DENTRO DE UM PROGRAMA DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR \(PCIH\). pdf](http://www.senaaires.com.br/Biblioteca/tcfacesa/farm2013/A_IMPORTANCIA_DO_FARMACUTICO_DENTRO_DE_UM_PROGRAMA_DE_CONTROLE_DE_INFECÇÃO_HOSPITALAR_(PCIH).pdf)>. Acesso em: 14 jun. 2016.

SANTOS, E.F.; PIRES, L.L. Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, Brasília, v. 22, n. 2, p.144-152, 2010.

SANTOS, N.Q.. A RESISTÊNCIA BACTERIANA NO CONTEXTO DA INFECÇÃO HOSPITALAR. *Texto Contexto Enfermagem*, Florianópolis, v. 13, n. , p.64-70, 2004.

SISTEMAS, Mv. MANUAL DO SISTEMA MV 2000i. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/2979208-Manual-do-sistema-mv-2000i.html>>. Acesso em: 4 maio 2016.

VASCONCELOS, D.V.; OLIVEIRA, T.B.; ARAÚJO, L.L.N. O uso de antimicrobianos no âmbito hospitalar e as atribuições do farmacêutico na Comissão de Controle de

Infecção Hospitalar (CCIH). Revista Eletrônica de Ciências Humanas, Saúde e Tecnologia, Uruaçu, v. 8, n. 2, p.48-62, 2015.

WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics And Methodology. ATC Index with DDDs. ATC/DDD Index 2016. Disponível em: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Acesso em: 11 maio 2016.