ÍCARO BOSZCZOWSKI

**Análise espacial da ocorrência de
infecções bacterianas da corrente sanguínea
causadas por agentes multirresistentes em
unidades de terapia intensiva do estado de São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Anna Sara Shafferman
Levin

Coorientador: Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Boszczowski, Ícaro

Análise espacial da ocorrência de infecções bacterianas da corrente sanguínea causadas por agentes multirresistentes em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo / Ícaro Boszczowski. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Anna Sara Shafferman Levin.

Coorientador: Francisco Chiaravalloti Neto.

Descritores: 1.Resistência microbiana a medicamentos 2.Bacteremia
3.Indicadores econômicos 4.Indicadores de serviços 5.Indicadores básicos de
saúde 6.Análise espacial

USP/FM/DBD-277/16

Dedicatória

Aos meus saudosos pais.

A todos que me acompanharam na construção deste trabalho.

Agradecimentos

À professora Anna Sara Shafferman Levin, mestra de enorme generosidade, que teve papel fundamental nas escolhas feitas por mim ao longo da carreira, minha gratidão e carinho. Seu espírito crítico e empreendedor, sua perspicácia e erudição foram fundamentais para apontar os rumos desta investigação desde a sua concepção até a análise dos dados.

Às queridas amigas e colegas Denise Brandão de Assis e Geraldine Madalosso que apoiaram este trabalho e dedicaram tanto tempo a trabalhar nos bancos de dados da Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo para tornar possíveis as análises.

À Thais Olitta, por sua enorme disponibilidade ao longo dos últimos sete anos trabalhando na organização e junção dos diferentes bancos de dados e planilhas gigantes, além da elaboração dos mapas. Deste trabalho intenso, nasceu uma amizade sólida.

Ao professor Francisco Chiaravalloti Neto, meu coorientador, que com muita paciência e dedicação, na operação em muitos momentos, nos ajudou a aplicar os métodos fundamentais para dar resposta às nossas questões.

Um agradecimento especial aos colegas do Hospital das Clínicas de São Paulo, que apoiaram de muitas maneiras este trabalho, debatendo ideias ou dividindo o trabalho em momentos de ausência para o cumprimento de todas as etapas necessárias.

Ao professor Oswaldo Santos Baquero, pelo seu empenho na análise estatística e na sua dedicação à busca de soluções.

Ao querido amigo Joacyr Barbosa, o Job, pelo carinho de sempre e pela enorme disponibilidade. Obrigado pelo grande apoio que me deu em todas as etapas da minha formação desde a graduação.

Às amigas queridas de todas as horas, Lourdes Miranda e Chris Nicoletti, pelo apoio incondicional. Além de amigas, são colegas de trabalho por quem tenho profundo respeito e em quem muito me inspirei pelos exemplos de integridade e competência com que atuam.

Ao amigo André Luiz Vieira que foi um grande apoiador e incentivador deste trabalho.

Aos meus pais queridos, pelo carinho e dedicação que tiveram conosco. Minha eterna gratidão e saudade.

Ao Paulo Gavião, pelo companheirismo, carinho e presença em todos os momentos.

Apoio

Este projeto foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o registro 2011/19128-1 na categoria de pesquisa básica.

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertação, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de tabelas

Lista de quadros

Lista de anexos

Lista de figuras

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS	15
3. MÉTODO	17
3.1 Tipo de estudo, área e população envolvidas	18
3.2 Variável dependente.....	21
3.3 Variáveis independentes	24
3.3.1 Variáveis socioeconômicas e indicadores de saúde.....	24
3.3.2 Variáveis relacionadas à natureza do hospital.....	28
3.3.3 Consumo de antimicrobianos.....	29
3.4 Análise dos dados	30
3.4.1 Análise espacial	31
3.4.1.1 Organização dos dados espaciais.....	31
3.4.1.2 Análise exploratória de dados espaciais.....	31
3.4.2 Análise estatística	33
3.4.2.1 Modelo hierárquico	33
3.4.2.2 Análise bayseana	35
4. RESULTADOS	36
4.1 Descrição dos hospitais incluídos.....	37
4.2 Dados espaciais	40
4.3 Análise estatística.....	48
5. DISCUSSÃO.....	53
6. CONCLUSÃO	75
7. REFERÊNCIAS	77
8. ANEXOS.....	92

Listas

TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos hospitais, segundo sua natureza administrativa, notificantes ao sistema de vigilância de infecções relacionadas à assistência à saúde do Estado de São Paulo entre 2009 e 2011	29
Tabela 2 -	Coordenadas geográficas e planas definidoras da área analisada neste estudo.....	31
Tabela 3 -	Número de hospitais notificantes segundo município. Sistema de vigilância de infecções relacionadas à assistência à saúde do Estado de São Paulo entre 2009 e 2011.....	37
Tabela 4 -	Distribuição dos hospitais, segundo número de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI), notificantes ao sistema de vigilância de infecções relacionadas à assistência à saúde do estado de São Paulo entre 2008 e 2011.....	38
Tabela 5 -	Incidência de infecção da corrente sanguínea (percentil 90) segundo patógeno multirresistente em unidades de terapia intensiva (n=número de UTIs reportadas) do estado de São Paulo, 2008-2011	39
Tabela 6 -	Análise de dependência espacial das incidências de ICS por bactérias multirresistentes em UTIs do estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011. A estimativa foi feita pelo cálculo do índice global de Moran utilizando-se matriz de vizinhança pelo método do vizinho mais próximo (oito vizinhos). A probabilidade foi calculada numa base de 999 permutações	47
Tabela 7 -	Resultado da análise de fatores associados à corrente sanguínea por <i>Acinetobacter</i> sp resistente aos carbapenêmicos em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011.....	48

Tabela 8 -	Resultado da análise de fatores associados à infecção da corrente sanguínea por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011.....	49
Tabela 9 -	Resultado da análise de fatores associados à corrente sanguínea por <i>Escherichia coli</i> resistente às cefalosporinas de terceira geração em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011.....	49
Tabela 10 -	Resultado da análise de fatores associados à infecção da corrente sanguínea por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente às cefalosporinas de terceira geração em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011	50
Tabela 11 -	Resultado da análise de fatores associados à infecção da corrente sanguínea por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011	50
Tabela 12 -	Resultado da análise de fatores associados à infecção da corrente sanguínea por <i>Enterococcus</i> sp resistente à vancomicina em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011	51
Tabela 13 -	Indicadores socioeconômicos, de qualidade e acesso aos serviços de saúde dos 105 municípios incluídos na análise. O ano base do cálculo do indicador está descrito entre parênteses.....	130

QUADROS

Quadro 1 -	Bactérias multirresistentes causadoras de infecção da corrente sanguínea primária ou secundária ocorridas em Unidades de Terapia Intensiva do Estado de São Paulo entre os anos de 2008 a 2011 e reportadas ao sistema de vigilância de infecções relacionadas à saúde da Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do estado de São Paulo	22
Quadro 2 -	Classificação hierárquica das variáveis independentes investigadas na análise de regressão de Poisson como fatores associados à infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada em unidades de terapia intensiva do estado de São Paulo	27

ANEXOS

- Anexo 1 -** Relação de hospitais participantes, município de localização, natureza administrativa, e número total de leitos e leitos de unidade de terapia intensiva 118
- Anexo 2 -** Variáveis socioeconômicas, de qualidade e acesso aos serviços de saúde inicialmente selecionadas pelos investigadores. Dados do censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), DATASUS e Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE). As variáveis das linhas em cinza permaneceram na análise após teste de colinearidade (coeficiente de Pearson $\geq 0,5$) 128
- Anexo 3 -** Descrição dos antimicrobianos selecionados inicialmente pelos investigadores. Os antimicrobianos marcados em cinza permaneceram na análise após teste de colinearidade (coeficiente de Pearson $\geq 0,5$)..... 129

FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição dos municípios participantes do estudo (n=105). O sistema de coordenadas geográficas utilizadas foi com o <i>Datum World Geodetic System</i> (WGS 1984)	19
Figura 2 -	Distribuição espacial dos hospitais participantes do estudo (n=309). O sistema de coordenadas geográficas utilizadas foi com o <i>Datum World Geodetic System</i> (WGS 1984)	20
Figura 3 -	Distribuição espacial das incidências de ICS por <i>Acinetobacter</i> sp resistente a carbapenêmico nas UTI do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011	41
Figura 4 -	Distribuição espacial das incidências de ICS por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenêmicos em UTIs do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011.....	42
Figura 5 -	Distribuição espacial das incidências de ICS por <i>Escherichia coli</i> resistente a cefalosporinas de terceira geração em UTIs do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011	43
Figura 6 -	Distribuição espacial das incidências de ICS por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a cefalosporinas de terceira geração em UTIs do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011	44
Figura 7 -	Distribuição espacial das incidências de ICS por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina em UTIs do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011	45
Figura 8 -	Distribuição espacial das incidências de ICS por <i>Enterococcus</i> sp resistente à vancomicina em UTIs do estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011	46
Figura 9 -	Dados dos onze antimicrobianos mais consumidos no estado de São Paulo no período de 2008 a 2011 em milhões de DDD. DDD (dose diária definida)	52

Resumo

Boszczowski I. *Análise espacial da ocorrência de infecções bacterianas da corrente sanguínea causadas por agentes multirresistentes em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução - A resistência bacteriana aos antimicrobianos é resultado de mecanismos adaptativos destes microrganismos e se constitui em importante problema de saúde pública em razão da limitação terapêutica que este fenômeno impõe, sobretudo no tratamento de infecções invasivas de pacientes críticos. O surgimento de patógenos resistentes no ambiente hospitalar assim como seu comportamento epidemiológico é um evento complexo de múltiplas causas. A pressão seletiva decorrente do uso destas drogas é evidente desde o início do uso clínico da penicilina. No entanto, a inter-relação entre pressão seletiva e determinantes de outra natureza como sociais, econômicos e geográficos precisam ser mais bem compreendidos.

Objetivos – 1. Investigar a existência de dependência espacial na ocorrência de infecção da corrente sanguínea em UTI no estado de São Paulo causadas por bactérias multirresistentes (BMR). 2. Investigar a associação entre a ocorrência de infecção da corrente sanguínea por BMR e consumo global de antimicrobianos no estado de São Paulo, indicadores socioeconômicos e de saúde. **Método** - Planejamos um estudo descritivo, ecológico e de multinível envolvendo unidades de terapia intensiva do estado de São Paulo. Definimos infecção da corrente sanguínea causada por seis patógenos multirresistentes e notificada à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo entre os anos de 2008 a 2011 como variável dependente. As variáveis independentes foram o consumo global (comunitário e hospitalar) de antimicrobianos neste período e variáveis socioeconômicas e de qualidade e acesso aos serviços de saúde. O consumo de antimicrobianos foi obtido a partir de um banco de dados de uma empresa de prospecção de vendas destas drogas, IMS Health Brazil. As variáveis socioeconômicas e de qualidade e acesso aos serviços de saúde foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE). Utilizamos um modelo

hierárquico (multinível) incluindo as variáveis socioeconômicas distalmente, variáveis de acesso e qualidade de serviços de saúde medialmente e uso de antimicrobianos proximalmente. Dado o grande número de zeros em nossa variável de desfecho (34% a 85% a depender do patógeno avaliado), a verosimilhança foi modelada com base em uma distribuição de Poisson inflada por zeros. Os modelos foram ajustados seguindo a abordagem INLA, especificando *prioris* não informativas para as variáveis “município” e “hospital”. As análises foram feitas no software R 3.2.1, usando os pacotes INLA 0.0-1432754561 e INLAOutputs 0.0.2.

Resultados - Identificamos associação direta entre consumo global de penicilina e inversa com índice de Gini no estado de São Paulo e infecção da corrente sanguínea causada por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA). Para os demais agentes etiológicos estudados, não observamos o consumo global (comunitário e hospitalar) de antimicrobianos ou de variáveis socioeconômicas, de acesso e qualidade da assistência à saúde como determinantes da infecção da corrente sanguínea em unidades de terapia intensiva do estado de São Paulo. Observamos maior incidência de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenens, *Acinetobacter* sp resistente a carbapenens e *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração em hospitais públicos comparados a hospitais filantrópicos e menor incidência de VRE, *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de terceira geração, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenens, *Acinetobacter* sp resistente a carbapenens e *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração em Santas Casas comparadas a hospitais filantrópicos. Por fim, observamos maior incidência de *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de terceira geração em hospital privado comparado a hospital filantrópico.

Conclusões – 1. Observamos que, embora não de maneira uniforme, a maioria dos patógenos estudados, nos diferentes anos, forma agrupamentos geográficos, ou seja, não estão distribuídos aleatoriamente no espaço estudado. 2. Não observamos, neste estudo, relação entre consumo de antimicrobianos na comunidade e infecção por patógenos multirresistentes em pacientes críticos tratados em unidades de terapia intensiva, exceto entre uso de penicilina e infecção por MRSA. 3. Observamos relação entre maior concentração de renda e menor incidência de infecção por MRSA. 4. Observamos associação entre baixas incidências de infecção por patógenos multirresistentes e Santas Casas, o que pode ser um marcador de desigualdade social confirmando o achado descrito acima da relação entre alto índice de Gini (maior concentração de renda) e menor

incidência de MRSA ou, alternativamente, se constituir em fragilidade do diagnóstico laboratorial. 5. Há necessidade de estudos que explorem esta relação observada entre maior concentração de renda e categoria do hospital (Santa Casa) com menores incidências de infecção por patógenos multirresistentes em UTI.

Descritores: 1.Resistência microbiana a medicamentos 2.Bacteremia 3.Indicadores econômicos 4.Indicadores de serviços 5.Indicadores básicos de saúde 6.Análise espacial

Abstract

Boszczowski I. *Spatial analysis of bacterial bloodstream infections caused by multidrug resistant organisms in intensive care units of the State of São Paulo* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Introduction - Bacterial resistance to antimicrobial drugs is a result of microorganisms adaptive mechanisms and poses a great problem for public health because this phenomenon limits therapeutic options, especially for critical patients. The emergence of resistant pathogens in the hospital setting and their epidemiological behavior is a complex event with multiple causes. Selective pressure due to the use of these drugs has been evident since we started using penicillin for clinical purposes. However, interactions between selective pressure and other determinants like social, economic and geographic need to be better understood. **Objectives** – 1.To investigate the occurrence of spatial dependency among intensive care units (ICU) in the state of São Paulo related to the incidence of bloodstream infection caused by multidrug resistant organisms (MDRO). 2.To investigate the association of the incidence of bloodstream infection caused by MDROs, socioeconomic and health indicators. **Method** – We planned a descriptive, ecologic and multilevel study involving ICUs of the state of São Paulo. The incidences of bloodstream infection caused by *a priori* defined six MDROs reported to the State Health Department between 2008 and 2011 were defined as dependent variables. Independent variables were the global consumption (community and hospital) of antimicrobial drugs during the period of the study which was obtained from sales database of IMS Health Brazil, a sales prospecting company. Socioeconomic, quality and access to healthcare services indicators were obtained from Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) and Sistema Estadual de Análises de Dados (SEADE). We used a hierarchical model (multilevel) including socioeconomic variables distally, quality and access to healthcare services medially and antimicrobial use proximally. Because of the great number of zeros observed within the dependent variable (34% to 85% depending on the pathogen), the likelihood was modeled based on a Poisson distribution inflated with zeros. The models

were adjusted following an INLA approach, determining non-informative *prioris* for the variables “municipality” and “hospital”. Analysis were performed using R 3.2.1 software, INLA packages 0.0-1432754561 and INLAOutputs 0.0.2. **Results** – We identified significant positive association between global consumption of penicillin and negative association with higher Gini index both with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). We did not identified other significant associations between global antimicrobial use, socioeconomic and healthcare indicators and multiresistant organisms causing bloodstream infections. There were greater incidences of vancomycin resistant *Enterococci* (VRE), carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* sp, third generation cephalosporin resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in public hospitals compared to philanthropic hospitals and there were lower incidences of VRE, carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* sp, third generation cephalosporin resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Santos Casas compared to philanthropic hospitals. Finally, we observed greater incidence of third generation cephalosporin resistant *Klebsiella pneumoniae* in private hospitals compared to philanthropic hospitals. **Conclusions** – 1. We observed that, although not consistently, for most of analyzed pathogens, in different years, form geographic clusters, i.e they are not randomly spatially distributed. 2. Based on our findings, the incidence of bloodstream infections caused by MDROs in ICUs are not related to global antimicrobial use, except for the relation between penicillin use and MRSA infection. 3. We observed that greater income concentration is related to lower incidence of MRSA. 4. The lower incidences of bloodstream infections caused by MDROs in Santos Casas might be a surrogate for social inequality confirming the finding of higher Gini index related to lowest MRSA infection or, alternatively being related to poor laboratory diagnostic performance. 5. Further studies exploring the observed relationship between greater income concentration and low incidence of MDRO infections in ICU are needed.

Descriptors: drug resistance, microbial; bacteremia; economic indexes; indicators of health services; health status indicators; spatial analysis.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é resultado de seus mecanismos de adaptação determinados por seu patrimônio genético ¹. A capacidade adaptativa por sua vez é essencial para o processo evolutivo das espécies bacterianas. Os mecanismos genéticos que levam à resistência aos antimicrobianos são principalmente três ². O primeiro é constituído por mutações gênicas pontuais que podem determinar alteração estrutural do alvo da droga ou produção de enzimas que podem levar à sua degradação. O segundo é decorrente de rearranjos de seqüências de DNA determinados por elementos genéticos móveis denominados *transposons* ou seqüências de inserção que não são auto-replicáveis, mas podem se transportar independente do genoma bacteriano do qual se desprende. Estes elementos móveis podem carrear genes ou grupo de genes que determinam fenótipo de resistência. A terceira forma de armazenamento de genes de resistência ocorre em elementos genéticos extra-cromossômicos denominados plasmídeos com capacidade de auto-replicação. À exceção das mutações cromossômicas pontuais, os genes localizados em *transposons*, seqüências de inserção e plasmídeos podem ser transferidos entre diferentes indivíduos da mesma espécie ou até mesmo entre diferentes gêneros.

Os mecanismos de resistência mais conhecidos até o momento são
a) inativação enzimática; b) alteração de permeabilidade; c) bomba de

efluxo; d) alteração do sítio de ação da droga; e) proteção do sítio de ação; f) superprodução de alvos.

O problema da resistência aos antimicrobianos surgiu com o uso clínico destas drogas. É consenso que a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 e sua purificação por Florey e Chain foi um dos maiores avanços da medicina em toda a história da humanidade ^{3, 4}. No entanto, logo após o início de seu uso clínico surgiram os primeiros relatos de resistência de *Staphylococcus aureus* a esta droga ².

Ficou bem demonstrado que cepas de *Staphylococcus aureus* produtoras de β -lactamase (penicilinase) hidrolisavam a penicilina tornando seu uso ineficaz no tratamento de infecções estafilocócicas. Ainda na década de 50 a meticilina, uma penicilina estável à ação das penicilinas, foi sintetizada em laboratório. A meticilina não chegou a ser utilizada na prática clínica, mas sua congênere, a oxacilina, foi amplamente difundida para uso clínico ⁵.

Poucos anos após a introdução da oxacilina na prática clínica surgiram cepas de *Staphylococcus aureus* que apresentavam alteração da estrutura em sua parede bacteriana reduzindo a afinidade de ligação à oxacilina, denominados *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina ou MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*), uma referência à penicilina sintética que deu origem às penicilinas penicilinase-resistentes. Para estes agentes a alternativa terapêutica inicial foi o desenvolvimento de glicopeptídeos, inicialmente a vancomicina e posteriormente a teicoplanina.

A partir do surgimento dos primeiros isolados de *Staphylococcus aureus* com este perfil de resistência, sua incidência vem aumentando gradativamente em ritmos diferentes dependendo da área geográfica. Segundo relatos do NNIS (*National Nosocomial Infection Surveillance System*, atual *National Healthcare Safety Network*) a prevalência de MRSA aumentou de 2,1% em 1975 para 35% em 1991 e atualmente alguns centros com prevalência de mais de 70% ^{6, 7}. A ocorrência de MRSA extrapola os limites do ambiente de assistência à saúde tendo sido descrito como agente etiológico de infecções comunitárias ⁵.

Em 1997, foi relatado no Japão isolados de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida aos glicopeptídeos ⁸.

Em 2001 foram isolados, no Brasil, 4 espécimes de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina ⁹. Em 2003, foi publicado nos EUA caso de isolamento em material clínico de *Staphylococcus aureus* com resistência plena à vancomicina ¹⁰. Novas classes de drogas surgiram como alternativa aos glicopeptídeos como linezolida, estreptograminas, daptomicina e glicilciclina. No entanto, algumas destas drogas já exibem algum grau de resistência.

Nas unidades de terapia intensiva do estado de São Paulo, entre os agentes causadores de infecção da corrente sanguínea, houve aumento significativo da proporção de multirresistentes entre os anos de 2005 e 2010. As proporções de *Acinetobacter* sp resistente a carbapenem, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de terceira geração

aumentaram, respectivamente de 20% para 68%, 20% para 30% e 43% para 61% ¹¹.

A premissa de que o uso de antibióticos está relacionada ao aumento do consumo de antibióticos por meio de seleção de bactérias resistentes a estas drogas encontra plausibilidade quando observamos a evolução da resistência em isolados clínicos de *Enterococcus* sp. ¹². No final dos anos de 1970 houve aumento substancial da comercialização de cefalosporinas, uma classe à qual *Enterococcus* sp. são intrinsecamente resistentes. O consumo cresceu tanto na comunidade como no ambiente hospitalar. No mesmo período em que um aumento de infecções urinárias causadas por *Enterococcus* sp. aumentou dez vezes, houve aumento do consumo de 64.000 para 114.000 g/ano de cefalosporinas ¹³.

Concomitantemente passou-se a observar maior frequência da participação deste gênero na etiologia das infecções hospitalares. Uma publicação do *National Nosocomial Surveillance System* (NNISS) dos Estados Unidos da América (EUA) de 1984 coloca este gênero como a terceira causa de infecção hospitalar daquele país ¹⁴. Houve um aumento de três vezes no número de bacteremias hospitalares causadas por *Enterococcus* sp. comparando-se o período de 1970-73 a 1982-83 ¹² enquanto as taxas de infecções enterocócicas na comunidade permaneceram relativamente constantes. No entanto, outros fatores além do aumento do consumo de cefalosporinas podem ter concorrido para a maior participação dos *Enterococci* nas infecções hospitalares, como maior sobrevida de pacientes invadidos com cateteres urinários, cateteres venosos

centrais, sondas e drenos, pacientes imunossuprimidos em razão dos avanços em transplantes. O quanto cada um destes fatores ou a combinação deles contribuiu para o aumento destes agentes é difícil dizer. Este período que vai da segunda metade da década de 70 à primeira metade dos anos 80 é marcada por aumento de *Enterococcus* sp. preservando sua sensibilidade à ampicilina e aminoglicosídeos. Em 1988, houve o primeiro relato de isolamento de *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina ¹⁵. Rapidamente novos relatos sucederam a este primeiro e em uma década havia publicações de diferentes partes do mundo ¹⁶⁻²¹. O primeiro relato de infecção causada por *Enterococcus* resistente à vancomicina no Brasil é de 1996 ²². Além da seleção de resistentes, outro aspecto importante é a disseminação destes agentes no ambiente de assistência à saúde facilitada pela sua longa sobrevivência em superfícies inanimadas ^{23, 24}.

Logo após a introdução da penicilina para uso clínico, ainda na década de 1940, houve demonstração laboratorial de que submeter cepas de *Streptococcus pneumoniae* a doses sub-letais de penicilina poderia selecionar cepas resistentes a essa droga ^{25, 26, 27}. O mecanismo de resistência desta bactéria às penicilinas é mediado por genes cromossômicos que codificam as proteínas ligadoras de penicilina (PLPs) 1a, 1b, 2a, 2b, 2x e 3. Tais proteínas são enzimas catalisadoras da síntese da parede celular da bactéria. A redução de afinidade pelas PLPs ocorre de forma cumulativa de maneira que o aumento das concentrações inibitórias mínimas surge gradativamente.

Trajetória semelhante de surgimento de resistência pode ser descrita para bactérias Gram-negativas ao longo da segunda metade do século XX, ou seja, tão logo o uso clínico de aminoglicosídeos e cefalosporinas foi iniciado surgiram os primeiros relatos de resistência a estas drogas²⁸. Antes do uso clínico da penicilina, já havia sido descrita a primeira β -lactamase em *Escherichia coli*²⁹. Muitos gêneros de bactérias Gram-negativas tem um gene cromossômico constitutivo de β -lactamase, provavelmente produto da evolução a partir de proteínas ligadoras de penicilina. Acredita-se que a ocorrência deste gene seja decorrente da pressão seletiva exercida por microorganismos produtores de β -lactâmicos³⁰. A primeira β -lactamase mediada por plasmídio foi a TEM 1, descrita no início da década de 1960³¹. A enzima TEM 1 foi descrita originalmente como isolada de hemocultura de uma paciente grega, chamada Temoniera, daí sua designação³². Poucos anos após sua identificação, essa enzima se disseminou amplamente entre diferentes gêneros e espécies bacterianas em larga escala geográfica. A enzima SHV 1 (variável sulfidril), também comumente mediada por plasmídio, presente em *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* também foi identificada no mesmo período que TEM 1.

Nas duas décadas que se seguiram, novos antibióticos β -lactâmicos (oximino-cefalosporinas) surgiram com a função de resistir à atividade hidrolítica dessas β -lactamases. O primeiro relato do isolamento de uma enzima capaz de hidrolisar estes novos β -lactâmicos ocorreu na Alemanha em 1985. Tratava-se da produção de uma enzima SHV-2 em *Klebsiella ozanae* originada da troca de um resíduo de aminoácido de SHV-1³³. Em

razão do aumento do espectro de sua atividade, esta enzima foi denominada β -lactamase de espectro ampliado ou da sigla em inglês ESBL (*extended-spectrum β -lactamase*). Daqui por diante, neste texto, vamos nos referir a estas enzimas como ESBLs dado o uso corrente desta sigla entre infectologistas e microbiologistas. Atualmente, centenas de ESBLs já foram descritas³⁴.

Diante deste cenário, muitos investigadores tentaram estabelecer a relação entre uso de antimicrobianos e surgimento de resistência³⁵⁻⁴⁶. Inúmeras publicações abordando prevalência de agentes resistentes em hospitais ou investigação de surtos de infecção relacionada à assistência à saúde encontraram o uso prévio de antimicrobianos como fator de risco para o desenvolvimento de infecção ou colonização por bactéria resistente⁴⁷.

Entre os vários estudos originais que tentaram demonstrar a relação de uso de antimicrobiano e indução de resistência, muitas vezes o cenário descrito envolve um surto em ambiente hospitalar. Chow et al.⁴⁸, publicou em 1991, estudo conduzido em seis hospitais norte-americanos, nos quais amostras de *Enterobacter* foram obtidas antes e após o uso de antimicrobianos. Em sete de onze casos, os isolados sensíveis eram relacionados aos resistentes. Outro estudo tentou demonstrar, também por meio de tipagem molecular, que cepas de Gram-negativos sensíveis e resistentes a cefalosporinas de terceira geração antes e após o uso de antimicrobianos, respectivamente, eram idênticas em metade dos casos⁴⁹. Carmeli et al.⁵⁰, relacionou o uso de antimicrobiano e o surgimento de resistência de *Pseudomonas aeruginosa*. Neste estudo, 271 pacientes com

infecção foram observados, e isolados resistentes surgiram após terapia antimicrobiana em 10,2% dos casos. Houve maior associação com o uso de imipenem comparado ao uso de ceftazidima.

No entanto, esta relação não pode ser facilmente estabelecida em decorrência das inúmeras variáveis a que as populações que desenvolvem infecção/colonização por bactéria resistente estão submetidas.

Além disso, é relevante diferenciar a geração de bactérias multirresistentes no cenário hospitalar da disseminação por meio da transmissão cruzada destes agentes. Ferreira publicou estudo cujo objetivo era avaliar o surgimento de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. ao imipenem e à ciprofloxacina após o uso destas drogas. No entanto, as cepas sensíveis e as resistentes não eram relacionadas segundo estudo de tipagem molecular. Já entre as cepas resistentes havia predominância de um clone de *P. aeruginosa* e todos os isolados de *Acinetobacter* spp. eram idênticos ⁵¹. Outro estudo descreve o surgimento e rápida disseminação de *A. baumannii* multirresistente num hospital de Taiwan ⁵². O surgimento de resistência coincidiu com o aumento do uso de ciprofloxacina, no entanto a tipagem molecular demonstrou um clone predominante. Neste caso, em teoria, tanto a seleção como a transmissão de um clone selecionado pode ter ocorrido de maneira sequencial. O uso de antimicrobianos pode alterar a flora bacteriana indígena propiciando um ambiente adequado ao estabelecimento de “novas populações” resistentes e estas por sua vez podem se disseminar no contato

pessoa a pessoa, no ambiente e por meio das mãos de profissionais de saúde.

Nesta perspectiva é importante ressaltar que medidas de prevenção da disseminação de agentes como higiene das mãos, precauções de contato e higiene adequada do ambiente próximo ao paciente são medidas fundamentais para o controle da multirresistência^{53, 54}.

Apesar da complexidade e das múltiplas faces possíveis da resistência bacteriana, o uso indiscriminado de antimicrobianos parece contribuir em algum grau para o surgimento de resistência e a restrição do seu uso faz parte das recomendações para o seu controle⁵⁵.

Estratégias como rodízio ou uso cíclico de antimicrobianos foram estudadas como forma de se reduzir a incidência de bactérias resistentes principalmente em unidades de terapia intensiva. No entanto seus resultados não são conclusivos e muitas dúvidas persistem quanto à efetividade desta medida^{56, 57, 58}.

No Brasil, a Portaria 2616, publicada em 13 de maio de 1998, atribui como competência da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, em seu item 3.7 “definir, em cooperação com a Comissão de Farmácia e Terapêutica, política de utilização de antimicrobianos, germicidas e materiais médico-hospitalares para a instituição” com o objetivo de se manter algum controle sobre a utilização destas drogas⁵⁹.

Já na comunidade, o uso de antimicrobianos, seja para tratamento clínico ou para outros fins como indústria alimentícia e pecuária tem sido tema de discussão em vários estudos que abordam a relação entre uso

destas drogas e a emergência de resistência ⁶⁰. A disseminação de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina em várias partes do mundo tem se mostrado um problema epidemiológico de grande impacto, sobretudo na população pediátrica ⁶¹. No entanto, estudos que avaliaram uso de antimicrobiano e surgimento de resistência de *S. pneumoniae* à penicilina não conseguiram estabelecer esta relação ⁶¹. Um estudo islandês avaliou o impacto, por meio de uma intervenção educacional, da redução da densidade de utilização de antimicrobianos em quatro comunidades distintas da Islândia e a redução do número de crianças entre um e sete anos de idade portadoras de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina. Embora o programa tenha sido efetivo na redução da densidade de utilização de antimicrobianos, não o foi para reduzir a taxa de indivíduos colonizados ⁶².

O uso de antimicrobianos como promotores de crescimento na alimentação animal surgiu na década de 1940. Em 1946 foi publicado o primeiro trabalho utilizando aureomicina com este objetivo ⁶³. Além disso, o uso profilático e terapêutico das criações de ave e gado de corte se faz necessário para garantir a produção de alimentos ^{64, 65}. Embora tenha sido demonstrada colonização por bactérias resistentes em animais alimentados com ração contendo antimicrobiano como promotor de crescimento, não se conhece até o momento qual é o impacto desta prática na cadeia alimentar e na saúde humana ⁶⁶. Alguns estudos da década de 1990 demonstraram relação entre o uso de avoparcina, um glicopeptídeo, em ração animal e a colonização do trato gastrointestinal destes animais por *Enterococcus faecium* com resistência a glicopeptídeos ^{67, 68}. Em razão destes achados, a

comunidade europeia proíbe o uso de avoparcina na criação de gado de corte e em 1998 proibiu a utilização de bacitracina, virginiamicina, espiramicina e tilosina com o mesmo fim.

Nos EUA, a comunidade tem se posicionado a favor da manutenção do uso de antimicrobianos como promotores do crescimento defendendo que, caso este seja abandonado, haveria um aumento expressivo do custo de produção do gado, com redução da segurança alimentar. Alguns autores argumentam também que não há evidência definitiva de que o uso de antimicrobianos em doses sub-terapêuticas induza a resistência bacteriana em animais e ainda que não há evidência do impacto negativo na saúde humana.

No Brasil, em 1992, a Portaria nº 159, do Ministério da Agricultura veda o uso de antimicrobianos para ação como aditivos sistêmicos, promotores de crescimento ou conservantes como tetracilinas, penicilinas, cloranfenicol e sulfonamidas. O Ofício Circular 19/98 de 16/11/98 do Ministério da Agricultura, suspende o uso de Avoparcina e a Portaria 448 de 10/09/98 proíbe o uso de Cloranfenicol, Furazolidona e Nitrofurazona ⁶⁹. Além disso, a resolução europeia de não mais consumir carne em que tenha sido utilizado antimicrobiano como promotor de crescimento no seu processo de produção pode significar barreira comercial importante para produtores brasileiros, com prejuízo anual de milhões de dólares. Novas tecnologias estão sendo estudadas como alternativa para promotores do crescimento baseado apenas em antimicrobianos. Estudos com probióticos, ácidos orgânicos e manejo alimentar estão em andamento ⁶³.

O desenvolvimento de resistência é bastante complexo e a capacidade da maioria dos estudos em estabelecer as diferentes causas e a contribuição individual de cada uma é limitada em função das pequenas populações abordadas em cada estudo, na maioria das vezes relacionada a surtos de infecção hospitalar ou a estudos de prevalência em “unidades fechadas” como unidades de terapia intensiva.

Há poucos estudos populacionais desenhados para avaliar a relação entre uso de antimicrobiano e surgimento de resistência bacteriana ^{70, 71}.

Propomos a avaliação da relação entre uso de antimicrobianos e perfil de resistência bacteriana em uma grande área geográfica por meio de estudo ecológico utilizando sistema de informação geográfica para a análise da distribuição de bactérias multirresistentes numa dada área geográfica e o padrão de consumo de antimicrobianos nesta mesma região.

A análise da distribuição geográfica de um evento para se compreender o comportamento epidemiológico de uma doença foi utilizado pela primeira vez por John Snow quando ele reconstituiu a ocorrência de cólera em Londres estudando por meio de mapas a distribuição de água por três diferentes companhias fornecedoras ⁷². A utilização de sistema de informação geográfica tem sido utilizada em medicina, sobretudo no campo da saúde pública na última década ^{73, 74}. McKee et al. estudaram um surto comunitário de diarreia causado por *Shigella sonnei* no estado norte-americano da Carolina do Norte ⁷⁵. Estes autores conseguiram identificar o

“epicentro” do surto por meio da relação temporo-espacial entre os casos, o que contribuiu para a interrupção da transmissão do agente.

Pretendemos explorar, neste projeto, a relação espacial entre o consumo global, ou seja, uso comunitário e hospitalar de antimicrobianos no Estado de São Paulo, indicadores socioeconômicos e de saúde e o perfil de resistência dos principais patógenos causadores de infecções relacionadas à assistência à saúde.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

- 1.1 Investigar a existência de dependência espacial na ocorrência de infecção da corrente sanguínea em UTI no estado de São Paulo causadas por bactérias multirresistentes (BMR).
- 1.2 Investigar a associação entre ocorrência de infecção da corrente sanguínea por BMR e consumo global de antimicrobianos no estado de São Paulo, indicadores socioeconômicos e de saúde.

3 Método

3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo, área e população envolvidas

Planejamos um estudo com caráter descritivo, ecológico e multinível envolvendo hospitais do estado de São Paulo notificantes de infecções hospitalares (IH) ao sistema de vigilância de IRAS da divisão de infecção hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (DIH/CVE/SES) durante os anos de 2008 a 2011.

Os critérios para incluir os hospitais foram ter ao menos cinco leitos de UTI e ter notificado ao sistema em pelo menos três dos quatro anos do estudo.

O Estado de São Paulo tem uma área de 248.222 km² distribuídas em 645 municípios e população de 41.262 milhões de habitantes segundo o censo do IBGE de 2010. A densidade demográfica do estado neste ano era de 166 hab/km². Selecionamos 309 hospitais notificantes ao sistema de vigilância das infecções hospitalares da DIH/CVE/SES do estado de São Paulo em 105 municípios e que notificaram ao sistema durante os três anos do estudo.

Apresentamos, nas Figuras 1 e 2, respectivamente, as localizações geográficas, dos municípios representadas por área e dos hospitais, representadas por ponto.

A lista de hospitais incluídos no estudo é apresentada no Anexo 1.

Figura 1 – Distribuição dos municípios participantes do estudo (n=105). O sistema de coordenadas geográficas utilizadas foi com o *Datum World Geodetic System (WGS 1984)*

Figura 2– Distribuição espacial dos hospitais participantes do estudo (n=309). O sistema de coordenadas geográficas utilizadas foi com o *Datum World Geodetic System* (WGS 1984)

3.2 Variável dependente

A DIH/CVE/SES mantém um sistema de vigilância de IH desde 2004 que publica anualmente as incidências de infecção da corrente sanguínea por bactérias multirresistentes. Estes dados estão disponíveis na web no endereço www.cve.saude.sp.gov ¹¹. Estabelecemos a incidência de infecção da corrente sanguínea (ICS) primária ou secundária, laboratorialmente confirmadas, ocorrida em unidade de terapia intensiva como variável dependente. A incidência anual foi calculada dividindo-se o número de infecções por patógeno multirresistente/ano pelo número total de pacientes-dia de UTI no mesmo ano, somados todos os leitos de UTI do hospital participante. Foram incluídos dados notificados ao sistema entre os anos de 2008 e 2011 para descrição. Calculamos incidências, separadamente, para cada um dos diferentes agentes etiológicos e selecionamos apenas fenótipos de resistência de relevância epidemiológica. Os agentes selecionados e seus fenótipos de resistência são aqueles descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Bactérias multirresistentes causadoras de infecção da corrente sanguínea primária ou secundária ocorridas em Unidades de Terapia Intensiva do Estado de São Paulo entre os anos de 2008 a 2011 e reportadas ao sistema de vigilância de infecções relacionadas à saúde da Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do estado de São Paulo

<i>Acinetobacter</i> sp resistente a imipenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a imipenem
<i>Escherichia coli</i> resistente à cefalosporina de terceira geração
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente à cefalosporina de terceira geração
<i>Enterococcus</i> sp resistente à vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina

O critério diagnóstico de ICS primária é definido pela DIH/CVE/SES adaptado a partir dos critérios nacionais da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) ⁷⁶.

Descrevemos, abaixo, os dois critérios utilizados para notificação de ICS primária no estado de São Paulo:

Critério 1:

Paciente com pelo menos um patógeno isolado em uma ou mais hemoculturas e o patógeno não está relacionado com uma infecção em outro sítio.

Critério 2:

- Febre ($T \geq 38^{\circ}\text{C}$), calafrios ou hipotensão e qualquer um dos seguintes:
- Patógeno comumente contaminante de pele¹ isolado de duas hemoculturas obtidas em duas punções diferentes e o microrganismo não está relacionado com infecção em outro sítio.
- Patógeno comumente contaminante de pele isolado de hemocultura em paciente com acesso venoso central e o médico institui terapia antimicrobiana adequada.
- Teste de antígeno positivo no sangue² e o microrganismo não está relacionado com infecção em outro sítio.

As ICS secundárias são bacteremias diagnosticadas na vigência de um processo infeccioso em órgão/sítio específico exceto se este sítio for o acesso venoso central. Como exemplo, um paciente com critérios bem definidos de pneumonia e que tem uma bactéria patogênica isolada em sangue é classificado como portador de ICS secundária à pneumonia.

¹ Microrganismos comumente contaminantes são aqueles residentes da flora normal (difteróides, *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp., estafilococos coagulase negativos ou *Micrococcus* sp).

² Detecção de antígeno bacteriano, fúngico ou viral (*Candida* sp.; *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, estreptococos do grupo B) por teste diagnóstico rápido (contraimunoeletroforese, coagulação ou aglutinação em látex).

3.3 Variáveis independentes

As variáveis independentes são descritas a seguir e estão sintetizadas e com sua posição hierárquica apresentada no Quadro 2. A posição hierárquica se refere ao modelo multinível utilizado na análise estatística.

3.3.1 Variáveis socioeconômicas e indicadores de saúde

A exploração de determinantes socioeconômicos e de indicadores de saúde baseou-se na premissa de que o padrão de riqueza de uma população pode levar à maior exposição individual a antimicrobianos e/ou à maior frequência a serviços de saúde abrindo caminho para colonização e consequente infecção por bactérias multirresistentes em doentes críticos, havendo um *continuum* entre estes fatores e o fenômeno da resistência no ambiente de terapia intensiva.

As variáveis socioeconômicas e indicadores de saúde de cada município foram obtidos a partir de dados do censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), dados do DATASUS (2010) e do Sistema de Análise de Dados do Estado de São Paulo (SEADE 2010). Inicialmente, exploramos um conjunto de 221 variáveis. Escolhemos, por conveniência, 16 dentre estas que representassem a condição socioeconômica dos municípios analisados assim como indicadores de acesso aos serviços de saúde e qualidade assistencial (Anexo 2). Submetemos o conjunto das 16 variáveis a uma matriz de correlação e

excluímos uma entre duas variáveis com coeficiente de Pearson $\geq 0,5$. Ao final, permaneceram para análise quatro variáveis socioeconômicas e três indicadores de saúde que são descritos a seguir:

- **Idade > 60 anos** – é a proporção da população residente total com mais de sessenta anos por município. Os valores foram obtidos do censo de 2010 do IBGE.
- **Proporção de domicílios com saneamento básico adequado** – segundo definição da Lei 11.445 de 2007 que estabelece as diretrizes nacionais para o saneamento básico, este é o “conjunto de medidas, infraestruturas e instalações operacionais de: abastecimento de água potável; esgotamento sanitário; limpeza urbana e manejo de resíduos sólidos; e, drenagem e manejo de águas pluviais urbanas” ⁷⁷. Os valores foram obtidos do censo de 2010 do IBGE.
- **Índice de Gini** – “Medida do desvio da distribuição do rendimento (ou do consumo) entre indivíduos ou famílias dentro de um país a partir de uma distribuição perfeitamente igual”. Uma curva de Lorenz traça as percentagens acumuladas do rendimento total recebido em comparação com o número acumulado de beneficiários, começando pelo indivíduo ou família mais pobre. O índice de Gini mede a área entre a curva de Lorenz e uma linha hipotética de igualdade absoluta, expressa como percentagem da área máxima sob a linha. Um valor de 0 representa a igualdade absoluta, um valor de 1 a desigualdade absoluta” ⁷⁸. Os valores calculados para cada município incluído no estudo foram obtidos de pesquisa de orçamentos familiares realizada

pelo IBGE nos anos de 2002 e 2003. A estimativa do consumo para a geração destes indicadores foi obtida utilizando o método de estimativa de pequenas áreas dos autores Elbers, Lanjouw e Lanjouw de 2002. Este método foi proposto pelo Banco Mundial e serviu de base para a construção do mapa da pobreza de 2008 elaborado pelo IBGE ⁷⁹.

- **Índice de desenvolvimento humano municipal** – é uma medida que leva em conta a longevidade, escolaridade e renda da população avaliada. O primeiro componente é dado pela expectativa de vida ao nascer. O segundo, pela escolaridade de grupos de indivíduos definidos por faixa etária e o terceiro pela renda municipal per capita, ou seja, a renda média de cada residente de determinado município. Os valores foram obtidos do censo de 2010 do IBGE.
- **Leitos públicos por 1000 habitantes** – valores obtidos do IBGE com ano de referência em 2009.
- **Equipamentos de hemodiálise por 1000 habitantes** – valores obtidos do IBGE com ano de referência em 2009.
- **Coeficiente de mortalidade infantil (CMI)** – “é calculado dividindo-se o número de óbitos de crianças menores de um ano pelos nascidos vivos naquele ano, em uma determinada área, e multiplicando-se por 1000 o valor encontrado” ⁸⁰. Este indicador foi obtido a partir dos dados publicados pelo Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), fundação ligada à Secretaria Estadual de Planejamento e

Desenvolvimento do Estado de São Paulo. Incluímos o CMI médio por município com base nos anos de 2006 a 2010.

Os indicadores socioeconômicos e de saúde por município são apresentados na Tabela 13 (Anexo).

Quadro 2 - Classificação hierárquica das variáveis independentes investigadas na análise de regressão de Poisson como fatores associados à infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada em unidades de terapia intensiva do estado de São Paulo

Variáveis independentes		
Grupo	Nome	Posição hierárquica
Socioeconômicas	Proporção de indivíduos com idade > 60 anos	Distal
	Proporção de rendimento mensal domiciliar per capita até ½ salário mínimo	Distal
	Proporção de domicílios com saneamento adequado	Distal
	Densidade demográfica	Distal
	Índice de Gini	Distal
	Índice de desenvolvimento humano municipal	Distal
Qualidade dos serviços de saúde	Mortalidade infantil	Distal
Acesso aos serviços de saúde	Leitos públicos por 1000 habitantes	Distal
	Total de leitos (público+privado) por 1000 habitantes	Distal
	Equipamentos de hemodiálise por 1000 habitantes	Distal
Natureza administrativa dos hospitais	Pública Privada Filantrópica Santas Casas	Medial
Número de leitos de UTI de cada hospital	Até 15 >15	Medial
Consumo global de antimicrobianos	Dose diária definida de cada antimicrobiano individualmente	Proximal

3.3.2 Variáveis relacionadas à natureza do hospital

Os hospitais foram divididos em quatro categorias segundo a sua natureza administrativa em público, privado, filantrópico e Santa Casa (Tabela 1). De uma maneira simplificada essas categorias representam o seguinte:

- **Hospitais públicos** – são aqueles geridos com recursos exclusivamente públicos em um regime de administração direta ou por meio de organizações sociais de saúde que são entidades de direito privado que por meio de contratos temporários de gestão administram hospitais públicos;
- **Hospitais privados** – são aqueles geridos com recursos privados oriundos diretamente de contrato com o paciente ou com empresas da área de saúde suplementar. Na maioria dos casos, estes hospitais formam a rede de empresas de saúde suplementar. Pode haver também hospitais contratados pelo SUS;
- **Hospitais filantrópicos** – foram agrupados nesta categoria, em sua maioria, grandes hospitais privados que revertem recurso público de renúncia fiscal em programas assistenciais pactuados com o governo. Em menor número são hospitais de caridade;
- **Santas casas** – são hospitais filantrópicos cuja natureza administrativa é privada, porém conveniados com o SUS recebendo recursos deste para atendimento público.

Os hospitais foram divididos ainda em duas categorias quanto ao número de leitos de terapia intensiva entre aqueles com até quinze leitos ou mais de quinze leitos.

Tabela 1 - Distribuição dos hospitais, segundo sua natureza administrativa, notificantes ao sistema de vigilância de infecções relacionadas à assistência à saúde do Estado de São Paulo entre 2009 e 2011

Natureza administrativa do hospital	N de hospitais	Proporção (%)
Pública	86	28%
Privada	126	41%
Filantrópica	40	13%
Santa Casa	57	18%

Dados da Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

3.3.3 Consumo de antimicrobianos

Analizamos o consumo global (comunitário e hospitalar) de cada antimicrobiano no estado de São Paulo entre os anos 2009 e 2011. Obtivemos os dados de consumo por meio de auditoria de mercado realizada pela empresa IMS Health Brasil. Esta empresa detém base de dados de venda de antimicrobianos a pontos de distribuição (farmácias e unidades básicas de saúde) com cobertura de 98% para o estado de São Paulo.

Inicialmente, obtivemos os dados de consumo de 43 antimicrobianos e, após verificação da matriz de correlação, excluimos uma entre duas drogas que apresentavam índice de correlação de Pearson maior ou igual a 0,5 (Anexo 3). A escolha sobre quais drogas manter para análise ficou a critério do pesquisador.

Catorze antibióticos foram incluídos no modelo final representando o consumo global de antibióticos no Estado de São Paulo: azitromicina, aztreonam, cefalotina, cefepime, cefoxitina, ceftazidima, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, imipenem, meropenem, norfloxacin, penicilina e roxitromicina.

O consumo foi expresso em dose diária definida (DDD)/1000 habitantes/ano segundo método *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC/DDD) da Organização Mundial da Saúde (OMS), modificado. Tal método encontra-se descrito na página www.whocc.no/atc_ddd_index acessada em 30/04/2011⁸¹. A DDD expressa a dose diária de manutenção de uma droga utilizada em sua principal indicação num paciente adulto de 70 kg⁸². Esta dose é tomada como uma unidade de medida e não necessariamente reflete a dose diária prescrita ou recomendada para diferentes indicações.

3.4 Análise dos dados

Inicialmente, procedemos a uma análise descritiva e exploratória dos dados. Descrevemos as incidências acumuladas de infecção da corrente sanguínea por patógeno por ano de análise (2008 a 2011). Logo após, apresentamos a descrição da natureza administrativa dos hospitais participantes do estudo, o número de hospitais participantes por município e o número de unidades de terapia intensiva por hospital. Apresentamos também, a distribuição espacial das incidências por patógeno por ano em mapas coropléticos. As incidências foram divididas em quartis.

3.4.1 Análise espacial

3.4.1.1 Organização dos dados espaciais

Inicialmente, procedemos à análise espacial descritiva dos dados, por meio de análise de padrões de distribuição de pontos. Apresentamos um padrão pontual (conjunto de pontos $p_1, p_2, \dots, p_n$) representando hospitais incluídos no estudo. A coordenada geográfica de cada hospital foi obtida pelo programa *Google Earth*TM usando como referência seu código de endereçamento postal.

A base geográfica sobre a qual apresentamos os pontos é o mapa do Estado de São Paulo cujo limite foi estabelecido pelas coordenadas apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Coordenadas geográficas e planas definidoras da área analisada neste estudo

Limites	Coordenadas de longitude (X)		Coordenadas de latitude (Y)	
	Geográfica	Plana	Geográfica	Plana
Norte	19°46'50"S	-20.113401	50°28'39"O	-50.118759
Sul	25°19'4"S	-23.250146	48°5'55"O	-72.23912
Leste	22°40'45"S	-23.720286	44°9'32"O	-74.79218
Oeste	22°26'52"S	-22.640347	53°6'29"O	-52.960375

3.4.1.2 Análise exploratória de dados espaciais

Nosso interesse primário, nesta fase exploratória, foi verificar se a variável dependente deste estudo (ocorrência de infecção da corrente

sanguínea (ICS) causada por bactérias multirresistentes) exibia algum padrão sistemático ou se tem distribuição aleatória. Uma vez que a cada hospital estão associadas taxas de incidência para cada um dos microorganismos analisados e que cada hospital representa um aglomerado de pacientes, a análise de existência de dependência espacial foi feita por meio do cálculo dos índices globais de Moran (índice de autocorrelação espacial).

O índice mede quanto o valor observado de um atributo (p.ex, ICS) numa região ou ponto é independente dos valores desta mesma variável nas localizações vizinhas. O índice varia da autocorrelação absoluta de 1 (direta) a -1 (inversa) sendo zero a ausência completa de autocorrelação⁸³. Se houver autocorrelação espacial positiva, assumimos que existe dependência espacial do fenômeno estudado. Nós utilizamos, neste estudo, o índice global de Moran I , dado pela fórmula:

$$I = \frac{n \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (y_i - \bar{y})(y_j - \bar{y})}{(\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2) \sum_{i \neq j} w_{ij}}$$

na qual,

n = número de pontos analisados (em nosso estudo, UTI individualmente)

Y_i = valor do atributo considerado no ponto i (em nosso estudo, incidência de ICS para cada patógeno individualmente)

$\bar{y}$ = valor médio do atributo na região do estudo

W_{ij} = pesos atribuídos conforme a conexão entre as áreas i e j

A fim de calcularmos o índice global de Moran, construímos uma matriz de vizinhança utilizando o programa GEODATM. Adotamos como critério de vizinhança os oito vizinhos (hospitais) mais próximos independente da distância entre eles. Esta escolha foi baseada no fato de haver extensas áreas do estado de São Paulo sem hospitais com UTI notificantes ao sistema de vigilância da DIH/CVE. A probabilidade foi calculada numa base de 999 permutações.

O cálculo do índice foi realizado utilizando o programa R versão i386 3.0.1.

3.4.2 Análise estatística

3.4.2.1 Modelo hierárquico

Os modelos de regressão múltipla são frequentemente utilizados para a investigação de fatores de risco em eventos relacionados à saúde como a ocorrência de doenças ou a mortalidade por determinada doença⁸⁴. Tais modelos partem do pressuposto que todas as variáveis envolvidas tem o “mesmo potencial” sobre o desfecho ou, colocado de outra forma, estão no mesmo “nível hierárquico”. No entanto, o processo saúde doença compõe uma teia de relações de fatores determinantes de diferentes dimensões. Dentro desta lógica, alguns fatores podem estar relacionados de maneira mais direta (proximal) ao desfecho e outros (distais ou mediais) podem atuar em cadeia influenciando fatores proximais. Esta forma de organizar as variáveis hierarquicamente dentro de uma ordem temporal ou de plausibilidade é uma estratégia para dar conta da complexidade das inter-

relações de variáveis contribuintes para eventos em saúde e utilizam modelos conhecidos como hierárquicos ou multinível. Por exemplo, há estudos de causas de diarreia infecciosa em crianças de países de baixa renda *per capita* utilizando modelos hierarquizados que levam em conta fatores ou determinantes sociais como educação dos pais, nível de emprego e renda salarial familiar ⁸⁵. Tais fatores atuam distalmente e influenciam fatores intermediários e proximais ao desfecho como baixo peso ao nascer, desnutrição e acesso a serviços de saúde.

Assumindo que fatores socioeconômicos, acesso e qualidade da assistência à saúde contribuem para a ocorrência de resistência bacteriana dentro de uma população, investigamos a relação entre indicadores de desenvolvimento social, econômico e de saúde dos municípios e a incidência de infecção por bactérias multirresistentes nas unidades de terapia intensiva neles localizadas. O nível hierárquico das variáveis analisadas está descrito no Quadro 2. O consumo global dos diferentes antimicrobianos, ou seja, comunitário e hospitalar foi assumido como variáveis proximais.

Para cada antibiótico foram ajustados modelos multinível, usando a variável incidência de infecção da corrente sanguínea como desfecho, aninhada nas variáveis “município” e “hospital”. O desfecho foi medido uma vez por ano, em 2009, 2010 e 2011. Em todos os modelos, o logaritmo do número esperado de casos, calculado por padronização indireta, foi usado como “offset” para expressar os casos em termos do risco relativo (RR) ⁸⁶. Todas as covariáveis foram centradas na média. Inicialmente foram incluídas

as covariáveis demográficas e selecionou-se o modelo com menor WAIC ⁸⁷. A esse modelo se acrescentaram covariáveis hospitalares (natureza administrativa e número de leitos de UTI) e selecionou-se o modelo com menor WAIC, mantendo todas as covariáveis demográficas. Finalmente, acrescentaram-se covariáveis relacionadas aos antibióticos e selecionou-se o modelo com menor WAIC, mantendo todas as covariáveis demográficas e hospitalares.

3.4.2.2 Análise bayseana

Dado que a proporção de zeros nos desfechos variou entre 34% para *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina e 85% para *Enterococcus* sp resistentes à vancomicina, a verosimilhança foi modelada com base em uma distribuição de Poisson inflada por zeros ⁸⁶. Os modelos foram ajustados seguindo a abordagem INLA, especificando prioris não informativas para as variáveis “município” e “hospital” ($\text{Normal}(0, 1/\sigma^2)$, $1/\sigma^2 = 1e-6$) ⁸⁶. As análises foram feitas no software R 3.2.1, usando os pacotes INLA 0.0-1432754561 ⁸⁸ e INLAOutputs 0.0.2 ⁸⁹.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Descrição dos hospitais incluídos

Apresentamos inicialmente, a distribuição do número de hospitais incluídos por município (Tabela 3), assim como a sua distribuição por número de leitos totais e leitos de UTI (Tabela 4). O município de São Paulo concentra 29% de todos os hospitais incluídos na análise e 1/6 está em grandes centros urbanos ou cidades com pelo menos 300.000 habitantes.

Tabela 3 - Número de hospitais notificantes segundo município. Sistema de vigilância de infecções relacionadas à assistência à saúde do Estado de São Paulo entre 2009 e 2011

Número de municípios (%)	Número de hospitais
1	99
9	6 – 9
33	2 – 5
62	1

Dados da Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Tabela 4 - Distribuição dos hospitais, segundo número de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI), notificantes ao sistema de vigilância de infecções relacionadas à assistência à saúde do estado de São Paulo entre 2008 e 2011

N de hospitais	N de leitos de UTI	Proporção (%)
14	5	5%
147	6-10	48%
95	11-20	31%
30	21-30	10%
14	31-40	5%
6	41-70	2%
3	>100	1%

Dados da Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

As incidências de infecção por patógenos multirresistentes são apresentadas na Tabela 5. Embora haja um aumento na proporção de multirresistentes entre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter* sp entre 2005 e 2010, conforme apresentamos na introdução, apenas este último mostra aumento da incidência de infecção no período do estudo.

Tabela 5 - Incidência de infecção da corrente sanguínea/1000 pacientes-dia (percentil 90) segundo patógeno multirresistente em unidades de terapia intensiva (n=número de UTIs reportadas) do estado de São Paulo, 2008-2011

Patógeno resistente (n de patógenos resistentes reportados)	2008 (n=308) p90	2009 (n=323) p90	2010 (n=309) p90	2011 (n=308) p90	Valor de p
<i>Acinetobacter</i> sp resistente a carbapenem (3.065)	1,32	1,25	1,56	1,61	<0,0001(+)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenem (1.396)	0,84	0,84	0,71	0,64	0,001(-)
<i>Escherichia coli</i> resistente a cefalosporina de terceira geração (613)	0,40	0,42	0,35	0,36	0,02(-)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a cefalosporina de terceira geração (2.960)	1,57	1,57	1,33	1,21	<0,0001(-)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina (5.708)	3,37	2,92	2,89	2,72	0,46
<i>Enterococcus</i> sp resistente à vancomicina (650)	0,28	0,26	0,32	0,26	0,98

4.2 Dados espaciais

A seguir apresentamos a distribuição espacial das incidências de infecção da corrente sanguínea por patógeno, Figuras 3 a 8. Os círculos preenchidos representam o intervalo de valores dentro do qual se encontra a incidência de infecção da corrente sanguínea por patógeno em cada unidade de terapia intensiva.

Na Tabela 6, apresentamos o índice de autocorrelação espacial global de Moran calculado para cada patógeno para os quatro anos do estudo.

Os mapas destas figuras são reapresentados a partir da página 94 em maior dimensão.

Figura 3 - Distribuição espacial das incidências de ICS por *Acinetobacter* sp resistente a carbapenêmico nas UTI do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011

ICS (infecção da corrente sanguínea), UTI (unidade de terapia intensiva)

Figura 4 - Distribuição espacial das incidências de ICS por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos em UTIs do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011

ICS (infecção da corrente sanguínea), UTI (unidade de terapia intensiva).

Figura 5 - Distribuição espacial das incidências de ICS por *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração em UTIs do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011

ICS (infecção da corrente sanguínea), UTI (unidade de terapia intensiva).

Figura 6 - Distribuição espacial das incidências de ICS por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de terceira geração em UTIs do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011

ICS (infecção da corrente sanguínea), UTI (unidade de terapia intensiva).

Figura 7 - Distribuição espacial das incidências de ICS por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina em UTIs do estado de São Paulo nos anos 2008 a 2011

ICS (infecção da corrente sanguínea), UTI (unidade de terapia intensiva).

Figura 8 - Distribuição espacial das incidências de ICS por *Enterococcus* sp resistente à vancomicina em UTIs do estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011

ICS (infecção da corrente sanguínea), UTI (unidade de terapia intensiva).

Tabela 6 - Análise de dependência espacial das incidências de ICS por bactérias multirresistentes em UTIs do estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011. A estimativa foi feita pelo cálculo do índice global de Moran utilizando-se matriz de vizinhança pelo método do vizinho mais próximo (oito vizinhos). A probabilidade foi calculada numa base de 999 permutações

Patógeno	2008		2009		2010		2011	
	Índice de Moran	<i>p</i>	Índice de Moran	<i>p</i>	Índice de Moran	<i>p</i>	Índice de Moran	<i>p</i>
<i>Acinetobacter</i> sp	0,06	0,01	0,03	0,11	0,03	0,09	0,06	0,02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,10	0,00	0,08	0,00	0,07	0,01	0,09	0,01
<i>Escherichia coli</i>	0,00	0,40	0,01	0,29	0,02	0,08	0,01	0,31
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,08	0,01	0,02	0,18	0,04	0,05	0,07	0,01
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,11	0,00	0,04	0,07	0,04	0,05	0,01	0,00
<i>Enterococcus</i> sp	0,04	0,05	0,03	0,09	0,02	0,12	0,05	0,04

ICS- infecção da corrente sanguínea.

4.3 Análise estatística

A seguir, apresentamos os resultados da análise de regressão de Poisson. A variável independente “natureza administrativa do hospital” foi dividida em quatro categorias como Santa Casa, hospital público, hospital privado e hospital filantrópico, sendo esta última considerada a categoria de base ou de referência.

Tabela 7 - Resultado da análise de fatores associados à infecção da corrente sanguínea por *Acinetobacter* sp resistente aos carbapenêmicos em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011

Variável	RR	IC 95%	
Intercepto	0,33	0,28	0,44
Equipamentos de hemodiálise/1000 habitantes	1,08	0,89	1,06
Natureza administrativa			
Categoria de base			
Hospital filantrópico	1		
Hospital privado	1,11	0,73	1,11
Hospital público	2,23	1,50	2,29
Santa Casa	0,24	0,13	0,24

RR – risco relativo; IC – intervalo de credibilidade.

Tabela 8 - Resultado da análise de fatores associados à de infecção da corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011

Variável	RR	IC 95%	
Intercepto	0,90	0,61	1,30
Equipamentos de hemodiálise/1000 habitantes	0,86	0,70	1,03
Natureza administrativa			
Categoria de base			
Hospital filantrópico	1		
Hospital privado	0,94	0,61	1,44
Hospital público	1,76	1,14	2,71
Santa Casa	0,29	0,16	0,53
Uso de azitromicina	0,94	0,76	1,14

RR – risco relativo; IC – intervalo de credibilidade.

Tabela 9 - Resultado da análise de fatores associados à infecção da corrente sanguínea por *Escherichia coli* resistente às cefalosporinas de terceira geração em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011

Variável	RR	IC 95%	
Intercepto	0,86	0,47	1,49
Leitos públicos	1,54	0,89	1,23
Natureza administrativa			
Categoria de base			
Hospital filantrópico	1		
Hospital privado	1,00	0,56	1,81
Hospital público	1,97	1,11	3,55
Santa Casa	0,71	0,36	1,41

RR – risco relativo; IC – intervalo de credibilidade.

Tabela 10 - Resultado da análise de fatores associados à infecção da corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* resistente às cefalosporinas de terceira geração em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011

Variável	RR	IC 95%	
Intercepto	0,76	0,51	1,10
População com idade ≥ 60 anos	0,88	0,73	1,05
Natureza administrativa			
Categoria de base			
Hospital filantrópico	1		
Hospital público	0,85	0,57	1,26
Hospital privado	1,69	1,13	2,53
Santa Casa	0,55	0,34	0,90
Uso de ceftazidima	0,83	0,62	1,06

RR – risco relativo; IC – intervalo de credibilidade.

Tabela 11 - Resultado da análise de fatores associados à infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011

Variável	RR	IC 95%	
Intercepto	1,01	0,79	1,30
Índice de Gini	0,83	0,75	0,91
Natureza administrativa			
Categoria de base			
Hospital filantrópico	1		
Hospital privado	0,76	0,57	1,02
Hospital público	1,24	0,92	1,68
Santa Casa	0,75	0,53	1,05
Uso de penicilina	1,15	1,06	1,25

RR – risco relativo; IC – intervalo de credibilidade.

Tabela 12 - Resultado da análise de fatores associados à infecção da corrente sanguínea por *Enterococcus* sp resistente à vancomicina em unidades de terapia intensiva do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2011

Variável	RR	IC 95%	
Intercepto	0,46	0,22	0,91
Leitos públicos	1,13	0,93	1,40
Natureza administrativa			
Categoria de base			
Hospital filantrópico	1		
Hospital privado	0,87	0,46	1,67
Hospital público	1,95	1,04	3,74
Santa Casa	0,31	0,11	0,84
Uso de amicacina	0,65	0,33	1,13

RR – risco relativo; IC – intervalo de credibilidade.

Na Figura 8, abaixo, apresentamos a variação dos onze antimicrobianos mais vendidos no estado de São Paulo no período do estudo. Assumimos que a venda aproxima-se do consumo em cada ano. O consumo é apresentado por dose diária definida por milhões de habitantes por ano.

Figura 9 - Dados dos onze antimicrobianos mais consumidos no estado de São Paulo no período de 2008 a 2011 em milhões de DDD. DDD (dose diária definida)

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, testamos a hipótese de que o consumo global de antimicrobianos e indicadores socioeconômicos e de qualidade de assistência à saúde estão diretamente relacionados com a incidência de infecções causadas por bactérias resistentes a estas drogas em unidades de terapia intensiva. Identificamos associação direta entre consumo global de penicilina e inversa com índice de Gini no estado de São Paulo e infecção da corrente sanguínea causada por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina. Essa relação com índice de Gini demonstra que, quanto maior a desigualdade social, menor a incidência de infecção por MRSA na unidade de terapia intensiva. De maneira interessante, outra investigação conduzida por nosso grupo com o objetivo de avaliar fatores determinantes para o consumo de antimicrobianos na rede de farmácias privadas do estado de São Paulo, encontrou associação direta entre altos índices de Gini e maior consumo de penicilinas (dados não publicados). As penicilinas naturais são antibióticos de uso predominantemente parenteral e, na maioria das vezes, administradas em ambiente hospitalar ou de assistência à saúde. Para os demais agentes etiológicos estudados, não observamos o consumo global (comunitário e hospitalar) de antimicrobianos ou de variáveis socioeconômicas, de acesso e qualidade da assistência à saúde como determinantes da infecção da corrente sanguínea em unidades de terapia intensiva do estado de São Paulo. Observamos maior incidência de

Enterococcus resistente à vancomicina (VRE), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenens, *Acinetobacter* sp resistente a carbapenens e *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração em hospitais públicos comparados a hospitais filantrópicos e menor incidência de VRE, *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de terceira geração, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenens, *Acinetobacter* sp resistente a carbapenens e *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração em Santas Casas comparadas a hospitais filantrópicos. Por fim, observamos maior incidência de *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de terceira geração em hospital privado comparado a hospital filantrópico. Estabelecemos a filantropia como categoria de base em razão de representar menores incidências de infecção da corrente sanguínea e boa disponibilidade de recursos diagnósticos e, portanto, menor risco de subnotificação ao sistema de vigilância de infecções hospitalares do estado de São Paulo.

As associações entre Santas Casas com menores incidências de infecção por multirresistente é um fenômeno que precisa ser melhor compreendido. Uma hipótese é que esta associação seja um marcador da desigualdade como apontado pelo índice de Gini para MRSA. Explorando a distribuição destes hospitais, observamos que entre as cinquenta e sete Santas Casas do estado de São Paulo, vinte e sete (47%) são o único hospital do município onde estão localizadas e quinze (26%) estão em municípios com dois hospitais. No entanto, o índice de Gini médio (0,42) dos municípios cujo único hospital é uma Santa Casa é igual à média dos

demais municípios incluídos no estudo (dados não apresentados nos resultados). Igualmente, não observamos diferença no IDH médio (0,77) dos dois grupos de municípios sendo, portanto, difícil atribuir este achado à desigualdade. Alternativamente, pode haver menor recurso laboratorial para identificação de patógenos resistentes por este grupo de hospitais, o que necessita de confirmação em análise futura da capacidade técnica dos laboratórios do estado de São Paulo. Por este prisma, a carência de recurso laboratorial poderia estar relacionada à maior desigualdade social e explicar a relação observada com o índice de Gini.

Desde o início do que conhecemos como era antibiótica, inaugurada com o uso clínico da penicilina, observa-se o aumento da incidência de infecções causadas por bactérias resistentes, principalmente em hospitais. Este fenômeno assume grande importância na saúde pública em razão do grande impacto na morbidade e mortalidade de pacientes críticos infectados por patógenos multirresistentes⁹⁰. A cada novo lançamento no mercado de droga ou de classe de drogas para uso clínico segue-se a identificação de bactérias com perfil fenotípico de resistência à nova droga. Embora, em relatos anteriores, sobretudo em situações epidêmicas e de surtos, pareça claro haver uma relação entre consumo e seleção de resistentes, os fatores que determinam a resistência são provavelmente múltiplos e com imbricada relação e não são completamente compreendidos. A maioria das sociedades de profissionais ligados à infectologia recomenda em suas diretrizes o uso racional de antimicrobianos como medida de prevenção da seleção de bactérias resistentes a essas drogas^{91, 92, 93}. A Organização Mundial da

Saúde em página da internet publicada em *Fact Sheet* número 194 com última atualização em abril de 2015 afirma que apesar de a resistência bacteriana ser um fenômeno natural, ela é acelerada pela atividade humana incluindo consumo humano de antimicrobianos assim como na produção animal e recomenda intervenções governamentais com formulação de políticas públicas com o objetivo de mitigar consequências indesejadas desta atividade ⁹⁴. No Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) número 44 de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) impôs restrição da venda de antimicrobianos nas farmácias mediante apresentação de receita médica com sua retenção. O impacto desta medida variou nas diferentes regiões do país, como demonstrado por ⁹⁵, provavelmente em razão de fatores socioeconômicos. Desta maneira, assumimos neste estudo, por hipótese, que o consumo global (comunidade e hospital) de antimicrobianos guarda uma relação de causalidade importante na seleção de bactérias resistentes levando ao aumento da incidência de infecções de corrente sanguínea nas unidades de terapia intensiva. Assumimos ainda que outros fatores concorrentes que representam a relação do hospedeiro com o ambiente que o cerca, representados por indicadores sociais e de qualidade de assistência à saúde, contribuem para a ocorrência deste fenômeno.

O modelo teórico que escolhemos para testar nossa hipótese leva em conta a contribuição das variáveis independentes atuando em diferentes níveis. Trata-se de um modelo hierárquico multinível. Analisamos como determinantes de resistência variáveis socioeconômicas como índice de Gini, proporção de indivíduos com mais de sessenta anos, índice de

desenvolvimento humano e cobertura de saneamento básico adequado, variáveis de acesso aos serviços de saúde como número de leitos públicos e número de equipamentos de hemodiálise por 1000 habitantes, além de variáveis que representam acesso e qualidade dos serviços de saúde como coeficiente de mortalidade infantil. A natureza administrativa dos hospitais assim como sua complexidade estimada pelo número de leitos de UTI foram avaliadas. Assumimos que tais variáveis contribuem em alguma medida para o desfecho investigado, i.e. infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada, mas não de maneira direta e sim como determinantes distais (socioeconômicas, qualidade e acesso a serviços de saúde) e mediais (natureza administrativa e números de leitos de UTI). O consumo de antimicrobianos foi investigado como determinante proximal, ou seja, com potencial relação causal mais direta. Os modelos hierárquicos multinível possibilitam a análise da interrelação dos determinantes de maneira mais robusta. Neste modelo, assumimos que os fatores socioeconômicos (nível hierárquico distal) podem interferir direta ou indiretamente nos fatores determinantes de hierarquia mais proximal ao desfecho como frequentar serviços de saúde, nível de resolução de problemas de saúde e o próprio consumo de antimicrobianos, criando assim uma cadeia de fatores determinantes interdependente. Levamos em conta também a relação temporal entre os determinantes analisados, uma vez que os dados de consumo de antibiótico (2008 a 2010) antecedem os dados de infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada.

Um problema com o qual nos deparamos já na fase exploratória de análise dos dados foi o fato de que a variável dependente apresentava uma grande proporção de valores iguais a zero que variou de 34% a 85% entre os seis desfechos medidos. Portanto, dispúnhamos de modelos inflados de zero para análise. Nesta circunstância, a utilização de regressões múltiplas da estatística frequentista clássica e mesmo a utilização de modelos de regressão espacial não conseguiram dar conta de explicar a variabilidade do desfecho e sua relação com as variáveis independentes uma vez que violaram o pressuposto de apresentar distribuição gaussiana dos resíduos (dados não apresentados). Por esta razão, optamos por utilizar a estatística bayseana.

Um ponto forte de nosso estudo é o fato de avaliar a associação entre consumo de antimicrobiano e ocorrência de resistência bacteriana por meio de um estudo multinível envolvendo uma grande população e explorando a relação entre determinantes sociais, de organização dos serviços e saúde e consumo de antimicrobianos com um desfecho de ocorrência limitada a um espaço considerado dos mais críticos de assistência que é a unidade de terapia intensiva. A maioria dos estudos que avalia essa associação envolve pequenas populações, como unidades de terapia intensiva (uma ou um pequeno número de unidades) e são estudos de intervenção do tipo *quasiexperimental* com série temporal interrompida ou estudos observacionais de coorte ou caso-controle relacionados a surtos de infecção por bactérias multirresistentes. Na maioria dos estudos, o consumo e o desfecho (aquisição de bactérias resistentes) são avaliados dentro do

ambiente hospitalar ou de assistência à saúde. Dois estudos ecológicos avaliaram a relação entre uso de antibióticos e resistência^{70, 71}. Uma revisão sistemática avaliou intervenções dentro dos hospitais com o objetivo de se reduzir a incidência de infecção e/ou colonização por bactérias multirresistentes a partir da restrição do uso de antimicrobianos. Pelo menos 16 estudos incluídos apresentavam metodologia considerada adequada para medir o tamanho do efeito da intervenção e sua sustentabilidade ao longo do tempo e tinham um desfecho microbiológico bem definido. Cinco estudos avaliavam restrição de uso e impacto em *Clostridium difficile*. Dez estudos avaliaram impacto sobre bacilos Gram negativos, três sobre *Enterococcus* resistente à vancomicina e dois sobre *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Quatro estudos apresentaram associação positiva entre uso e resistência, oito apresentaram fraca associação e quatro associação negativa. A evidência mais consistente foi demonstrada pelas cinco intervenções que propuseram restrição de uso de antimicrobianos para redução da incidência de diarreia por *Clostridium difficile*. As intervenções foram relativamente homogêneas, abrangendo todo o hospital e todas restringiam uso de cefalosporinas e clindamicina. Seus resultados mostraram alteração da direção da reta em análises de regressão com significância estatística. Os resultados dos dez estudos envolvendo bacilos Gram negativos (BGN) foram menos consistentes. Eles foram mais heterogêneos em termos de característica da unidade sob intervenção e em relação ao tipo de intervenção. Essas intervenções variaram e compreenderam redução de tempo de tratamento, avaliação pós-prescrição

com mudança de antimicrobiano, uso rotineiro de classes de antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal. Apesar de ter havido mudança na direção da reta de regressão em todos os estudos envolvendo BGN, apenas um foi estatisticamente significativo. Os dados para bactérias Gram positivas foram mais limitados. Um estudo demonstrou associação entre restrição de ceftazidima numa unidade de onco-hematologia e a taxa de colonização por VRE. Por outro lado, a restrição do uso de cefalosporinas não mostrou qualquer associação com colonização por este agente. Da mesma forma, o estudo que avaliou restrição do uso de vancomicina mostrou não mostrou resultados significativos na colonização por VRE, apesar de ter demonstrado uma tendência de queda. Dois estudos desta revisão testaram efeito da restrição de cefalosporinas na redução da prevalência de MRSA sendo o efeito demonstrado em apenas um deles⁷⁰.

Um estudo ecológico avaliou a associação entre consumo de antimicrobianos em pacientes ambulatoriais e sua relação com a proporção de bacteremias por *Streptococcus pneumoniae* não sensíveis à penicilina e à eritromicina e *Escherichia coli* resistente à fluorquinolona. Participaram deste estudo 32 países europeus e os dados de consumo e resistência foram fornecidos por dois sistemas de vigilância, *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) e o *European of Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) entre os anos de 2000 e 2005. Da mesma forma que o nosso estudo, o consumo de antimicrobiano foi calculado em dose diária definida (DDD) segundo metodologia da Organização Mundial da Saúde, porém o nível de agregação foi o país e o cenário de consumo foi a

população atendida em nível ambulatorial nas redes de saúde dos países participantes. O desfecho analisado também levou em conta a proporção de resistência e não a incidência de bacteremias. Além disso, foram selecionadas apenas algumas classes de antimicrobiano para avaliação no impacto da resistência. Pelo menos para *Streptococcus pneumoniae* não sensíveis à penicilina a variação de consumo de penicilina coincide com a resistência a esta droga no país, de maneira estável ao longo do tempo. É importante notar que variáveis que pudessem explicar, pelo menos em parte, o comportamento epidemiológico destas infecções não foram levados em consideração, como por exemplo, políticas nacionais de vacinação anti-pneumocócica ⁷¹.

Outro estudo, que avalia consumo de antimicrobianos e seleção de bactérias resistentes na comunidade, verificou se a resistência de *S.pneumoniae* à azitromicina era maior em comunidades tratadas em massa para tracoma, comparada com comunidades não tratadas (controle). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda tratamento com antibiótico em massa e a maioria dos programas faz o tratamento anualmente. Neste estudo, 12 *subkebeles* na Etiópia (cada um composto por seis comunidades) foram randomizadas para receber tratamento em massa com azitromicina para crianças com idade entre um e 10 anos, nos meses zero, três, seis e nove. Doze *subkebeles* controle receberam tratamento no mês 12. Em cada comunidade, foi escolhida uma unidade sentinela para monitorização de tracoma, de cujos pacientes foram coletados *swab* de nasofaringe (10 crianças em cada unidade, antes e após tratamento no

grupo tratado, e apenas no mês 12 – antes do tratamento – no grupo controle). A suscetibilidade das cepas de *S. pneumoniae* foi avaliada pelo método de *Etest*. Em todos os isolados resistentes, foram pesquisados os genes *mefA* e *ermB*, que são os responsáveis pela grande maioria dos casos de resistência à azitromicina. Foram estimadas as prevalências de *S.pneumoniae* e proporção de resistência. O desfecho pesquisado foi a comparação da prevalência de resistência no mês 12 (grupo tratado x controle) e nos meses zero e 12 (grupo tratado apenas). Crianças das comunidades tratadas com azitromicina apresentaram maior risco de *S.pneumoniae* resistente a macrolídeo – Odds ratio (OR): 13,2 (IC 95%: 5,5-31,9). Houve aumento significativo nas resistências à clindamicina e à tetraciclina após tratamento em massa, e não foi observada resistência à penicilina. Não houve diferença significativa na detecção dos genes de resistência no grupo tratado (pré e pós) e em comparação ao controle ⁹⁶. Uma limitação importante para a comparação destes estudos de intervenção é sua heterogeneidade metodológica ⁷⁰. A maioria dos estudos utiliza séries temporais interrompidas sem comparação com um grupo controle o que torna difícil de assumir que a mudança observada no desfecho não ocorreria independente da intervenção. O número de observações antes e após a intervenção precisa ser equilibrado e o mínimo aceitável é de três pontos de observação. O ideal é que haja 24 pontos de observação tornando possível avaliar eventual sazonalidade do fenômeno observado ⁹⁷.

Diferentemente dos estudos acima, que avaliaram a associação de uso e resistência em contextos restritos de ambiente hospitalar ou de

comunidade, nós investigamos a transversalidade do fenômeno, ou seja, se o consumo global de antimicrobianos (comunidade e hospital) somado a determinantes socioeconômicos e de qualidade de assistência poderiam interferir em um desfecho circunscrito à unidade de terapia intensiva. No entanto, não encontramos, em nosso estudo, relação direta significativa entre consumo global de antimicrobianos e incidência de infecção primária da corrente sanguínea por bactérias multirresistentes em unidades de terapia intensiva. Nossas hipóteses, a partir destes resultados, são, primeiro, que a seleção de patógenos resistentes na unidade de terapia intensiva provavelmente se dá a partir do consumo destas drogas no próprio ambiente de terapia intensiva ou no contexto de assistência à saúde (e.g, consumo por pacientes internados fora da unidade de terapia intensiva ou que frequentam serviços de saúde sistematicamente, como hospital-dia, clínicas de hemodiálise, clínicas de quimioterapia, instituições asilares de longa permanência), segundo, que uma vez selecionados, a disseminação destes agentes por meio da transmissão cruzada seja o grande responsável pela rapidez do aumento de muitos destes patógenos.

Outros estudos ecológicos que exploraram esta associação reforçam nossa primeira hipótese. Na Alemanha, 85% do consumo de antibióticos é em animais, 85% do consumo de antibióticos em humanos ocorre fora do ambiente hospitalar e 85% dos antibióticos prescritos no hospital o são fora da unidade de terapia intensiva. Por outro lado, os antibióticos administrados aos pacientes críticos de terapia intensiva são de mais largo espectro.

Um exemplo que reforça nossa segunda hipótese é a experiência de Israel em relação à epidemia de enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) ⁹⁸. publicaram um estudo relatando o controle da disseminação deste agente por meio de medidas de bloqueio da transmissão cruzada. Em 2006, o sistema de saúde de Israel se deparou com a disseminação em todo o país de um clone predominante de *Klebsiella pneumoniae* ST-258, provavelmente introduzido no país no final de 2005 oriundo dos Estados Unidos. O esforço individual dos hospitais em conter este agente não alcançou bom êxito e em março de 2007 o país apresentava uma incidência de 55,5 casos/100.000 pacientes-dia. Vários relatos demonstravam mortalidade bruta entre 44% e 70%, com mortalidade atribuída para bacteremia de 50%. Neste momento, o ministério da saúde de Israel (MSI) lançou um plano de controle da disseminação deste agente em nível nacional com três pilares: a) notificação compulsória de todos os casos de infecção e/ou colonização por enterobactérias resistentes a carbapenem (ERC); b) isolamento com precauções de contato para pacientes infectados ou colonizados por ERC em quartos privativos e ou coortes; c) equipe de enfermagem dedicada para cuidar destes pacientes. A equipe escalada não poderia ter contato físico com pacientes externos à coorte. Além disso, foi criada uma força tarefa dentro do MSI com pessoal dedicado à organização, análise e divulgação dos dados coletados. Por ocasião do lançamento do plano nacional, equipes revestidas de autoridade sanitária visitaram os diretores dos hospitais e estabeleceram acordos para cumprimento das normas estabelecidas. Ao longo do primeiro ano, equipes do MSI visitavam

hospitais aleatoriamente, conversavam com diretores e profissionais de saúde, monitoravam a adesão ao plano e devolviam dados epidemiológicos. O uso racional de antimicrobianos não foi nominado como um dos pilares deste plano, antes ele se baseava na observação de disseminação de um mesmo clone muito provavelmente facilitada pela transmissão cruzada por meio das mãos dos profissionais de saúde. As medidas de barreira implantadas e o monitoramento intensivo da adesão a estas barreiras tiveram impacto positivo com redução de 80% na incidência de infecção por ERC (55,5 casos por 100.000 pacientes-dia para 11,7 casos, $p < 0,001$). Assim, as medidas mais eficazes para o controle da disseminação de bactérias multirresistentes e, conseqüentemente, redução da incidência de infecção por estes patógenos estão associados às boas práticas de prevenção de infecção e medidas de bloqueio de transmissão cruzada⁹⁹.

O controle de uso de antimicrobianos no âmbito hospitalar como medida de prevenção de bactérias resistentes, embora recomendado pelas sociedades científicas, permanece com seu papel pouco compreendido. A maioria dos estudos que avalia medidas de prevenção de resistência bacteriana em serviços de saúde envolve múltiplas intervenções. Uma revisão integrativa publicada em 2011 avaliou quais medidas de prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) tinham impacto na redução de MRSA, *Enterococcus* sp resistente à vancomicina, enterobactéria resistente às cefalosporinas de terceira geração e *Clostridium difficile*. Foram incluídos, nesta revisão, estudos que tivessem foco na redução da incidência do agente resistente e não numa determinada

síndrome infecciosa, que apresentassem uma medida de intervenção e cujos desenhos fossem grupos randomizados ou *quasiexperimental* com análise antes/depois da intervenção. Entre os 1.382 artigos recuperados, 47 foram revisados e 32 incluídos na análise. Todos os 32 estudos originais incluídos apresentava um desenho *quasiexperimental*. Vinte e sete (84,4%) usaram séries temporais interrompidas, 3 (9,4%) pré e pós-intervenção sem grupo controle e 2 (6,3%) pré e pós-intervenção com grupo controle. As intervenções consistiam na implantação de “pacotes” de medidas, que na maioria das vezes, envolviam um programa robusto de higiene de mãos, apoio administrativo, monitoramento de pacientes colonizados e infectados com instituição de medidas de barreira (precauções de contato e isolamento) e controle do uso de antimicrobianos. Agrupando as medidas comuns a todos os estudos temos, medida administrativa (56%), educação e treinamento (62%), vigilância microbiológica (53%) de colonizados e/ou infectados, instalação de precauções de contato (75%), monitoramento da limpeza hospitalar (25%), descolonização de pacientes (28%) e controle de antimicrobianos (25%). Os estudos aplicaram entre 2 e 5 destas intervenções. De uma maneira geral, houve redução das incidências de infecção/colonização por patógenos resistentes em todos os estudos. Entretanto os métodos aplicados (a maioria com séries temporais interrompidas) tornam difícil a generalização das conclusões. Além disso, como as intervenções incluem um “pacote” de medidas é difícil avaliar a contribuição individual dos diferentes componentes. Não é possível excluir o impacto do “efeito Hawthorne” sempre que um pacote de medidas é

instituído com o objetivo de melhorar ou otimizar um processo de trabalho. Ensaios controlados e randomizados são escassos no campo das intervenções para controle de IRAS. Muitos estudos que apresentam como objetivo o controle de agentes multirresistentes estão relacionados a controle de surtos. A maioria dos relatos de surto e estudos de intervenção é escrita e apresentada de maneira não padronizada o que dificulta a sua comparação (www.outbreak-database.com). Há propostas na literatura de padronização destes estudos, como por exemplo, as recomendações do *Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infections* (ORION) ¹⁰⁰.

De maneira interessante, em nosso estudo, o único patógeno que tem sua incidência elevada diretamente relacionada com o consumo de antimicrobiano e inversamente relacionada ao índice de Gini é o *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina. Poderíamos supor que essa relação devesse aumentar a ocorrência também de infecções comunitárias por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, CA-MRSA da sigla em inglês *Community Associated Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. No entanto, este não é um patógeno frequente no Brasil. Em um estudo de revisão publicado em 2015 ¹⁰¹ foram identificados 21 pacientes em relatos de casos de infecção no país descritos em artigos selecionados entre 2007 e 2013. Em outro estudo, Witzel et al. encontraram 16,5% de prevalência de colonização nasal por MRSA em 302 homens vivendo em uma instituição prisional no Brasil. Os fatores associados foram comportamento sexual (homens que fazem sexo com homens), uso de drogas inalatórias, doença

de pele e pulmonar. O uso prévio de antimicrobianos não foi avaliado ¹⁰². Bonesso et al. estudaram a prevalência de CA-MRSA entre pacientes com infecções comunitárias de pele e partes moles. Entre 127 pacientes avaliados, houve caracterização molecular de MRSA em 10% dos casos. Os fatores associados à aquisição de MRSA neste estudo foram uso prévio de ciprofloxacina e trabalhar em ambiente de assistência à saúde ¹⁰³. No Reino Unido, um estudo ecológico analisando a distribuição espacial de CA-MRSA e HA-MRSA (*hospital acquired methicillin Staphylococcus aureus*) encontrou associação com infecção por este agente e indicadores sociais de pobreza ¹⁰⁴, apontando para a mesma direção dos nossos achados.

Independente da relação entre uso de antimicrobianos e “seleção de resistência, há, pelo menos, duas outras razões importantes para se defender o uso racional destas drogas em qualquer nível de assistência, da primária à quaternária. São elas, a prevenção de eventos adversos relacionados e custo elevado. Levando-se em conta que os antimicrobianos representam 50% do consumo de farmácias hospitalares, o seu uso racional tem o potencial de prevenir um grande número de eventos adversos decorrentes de seu uso desnecessário. É possível, por meio da implantação de uma política de uso racional de antimicrobianos, obter redução do tempo de uso e custo, sem impacto negativo sobre a qualidade da assistência. Meyer et al. ¹⁰⁵ avaliaram o impacto de uma intervenção para o tempo de uso de antimicrobianos para tratamento de pneumonia em unidade de terapia intensiva neurocirúrgica. O tempo de uso de antimicrobianos assim como o custo decorrente deste foi analisado por meio de séries temporais

interrompidas. Após a implantação de diretrizes para uso de antimicrobianos no tratamento de pneumonia, houve redução da média do tempo de tratamento de pneumonia hospitalar de 15 para 7 dias e de pneumonia comunitária de 10 para 5 dias. Consequentemente, houve redução significativa do consumo das seguintes drogas ou classe de drogas: cefalosporinas de segunda geração, carbapenens, imidazólicos, penicilinas com inibidor de beta-lactamase e glicopeptídeos. O custo global com antimicrobianos/paciente-dia também foi reduzido de maneira significativa de 13,6 euros/paciente-dia antes para 7,31 euros/paciente-dia após a intervenção. Não foi observada diferença na taxa de mortalidade por pneumonia neste período.

O consumo global de antimicrobianos provavelmente atua como um “selecionador” de bactérias resistentes na comunidade como componente de uma cadeia complexa de determinantes de resistência. Ainda são necessários estudos que levem em conta essa complexidade, avaliando a interação de fatores biológicos (consumo humano de antimicrobianos e na agropecuária), distribuição espacial do fenômeno, mobilidade dos indivíduos colonizados e/ou infectados, aspectos etnográficos e hierarquia da rede de assistência à saúde. Além disso, é possível que as formas de seleção e disseminação guardem grande variabilidade entre as diferentes bactérias em razão de seus nichos e repertórios genéticos conferindo vantagens ecológicas peculiares para cada espécie. Neste sentido, os recentes avanços no conhecimento do microbioma poderão trazer luz sobre os fatores mais relevantes para a seleção e disseminação destes agentes. Reforçando

a hipótese da dinâmica diversa de seleção e transmissão entre os agentes, um estudo de vigilância de infecção por bactérias resistentes em unidades de terapia intensiva na Alemanha entre 2000 e 2011 não observou aumento na incidência de infecções por MRSA (4,2/1000 pacientes-dia em 2011), mas por outro lado, detectou aumento de cinco vezes na incidência de *klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de terceira geração no mesmo período. Houve aumento significativo de *Enterococcus* sp resistente à vancomicina (0,1 a 0,8/1000 pacientes-dia) mas não foi demonstrada correlação com o uso prévio desta droga ($p=0,19$). Outras variáveis socioeconômicas ou culturais podem desempenhar algum papel. O pesado uso de antimicrobianos em animais, seja na medicina veterinária clínica, seja na pecuária como promotor de crescimento ou como "profiláticos" na proteção infecciosa de rebanhos ainda não tem seu impacto medido sobre a seleção de resistentes para a saúde humana. As possibilidades de interação são múltiplas, com aquisição de bactérias resistentes via transmissão cruzada inter-espécies (animal-humana) por manipulação direta de animais (profissionais da pecuária, da medicina veterinária, cuidados gerais de animais domésticos), consumo de carne "contaminada", manipulação de alimentos contaminados, convívio doméstico com animais colonizados ou infectados. O papel destas interações ainda é pouco explorado. Leistner et al investigaram a disseminação de *Escherichia coli* no âmbito da comunidade e os fatores associados a essa disseminação por meio de um estudo de caso-controle compreendido no período de maio de 2011 a janeiro de 2012. Os casos foram definidos como pacientes

colonizados por *Escherichia coli* comunitária produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) identificada em período menor que 72 horas após a admissão hospitalar. Os controles foram definidos como pacientes colonizados por *Escherichia coli* comunitária não produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) identificada em período menor que 72 horas após a admissão hospitalar. O *status* de colonizado era definido por meio de *swab* retal obtido à admissão. A produção de ESBL foi definida pela identificação genes codificadores destas enzimas por meio de reação em cadeia da polimerase e sequenciamento genético. Casos e controles responderam a um questionário que explorava hábitos alimentares, viagens, situação domiciliar, língua mais comum falada em casa (língua-mãe). Foram analisados 85 casos e 170 controles. O uso de língua asiática em casa (OR = 13,4; IC 95% 3.3–53.8; $p < 0,001$) e o consumo de carne de porco (> de 3 refeições por semana, OR = 3,5; IC 95% 1,8 - 6,6; $p < 0,001$) foram os dois fatores independentemente associados com colonização por *Escherichia coli* produtora de ESBL após análise por meio de regressão logística. O consumo de aves e o uso prévio de antimicrobianos não foram associados à colonização. Em outro estudo, Spoor et al demonstraram por meio de estudo filogenético que a emergência de dois clones de MRSA que afetam humanos foram transferidos de hospedeiro bovino pelo *major bovine Staphylococcus aureus complex*, CC97¹⁰⁶. Um desses clones foi isolado em infecções humanas em quatro diferentes continentes. Diante dos achados desses estudos, é provável que o gado de corte atue como reservatório de patógenos com implicações em saúde pública.

Uma limitação do nosso estudo foi não conseguir avaliar o desempenho dos laboratórios clínicos envolvidos na identificação dos patógenos multirresistentes. Os laboratórios clínicos de cada instituição, provavelmente, dispõem de recurso tecnológico diverso para identificação fenotípica e/ou genotípica de resistência bacteriana. A Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, responsável pelo sistema de vigilância de infecções em unidades de terapia intensiva aplicou um questionário em 2008 aos laboratórios clínicos que atendem aos hospitais que reportam ao sistema de vigilância (dados não publicados). A taxa de resposta foi de 98,7% entre os hospitais que tem unidades de terapia intensiva, representando 236 laboratórios. Oitenta e oito por cento dos laboratórios afirmaram seguir as normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), que é a padronização norte-americana de referência para a qualidade dos processos laboratoriais. A mesma proporção afirmou dispor de protocolos internos de controle de qualidade e 72% afirmaram participar de algum programa externo de avaliação da qualidade.

Em resumo, a associação entre o consumo de antimicrobianos, fatores socioeconômicos e de acesso e qualidade da assistência à saúde e incidência de infecção primária da corrente sanguínea causada por bactérias resistentes a múltiplas drogas em unidades de terapia intensiva não foi observada em nosso estudo, exceto para *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina. Esforços no sentido de se reduzir a incidência destas infecções devem estar focados em medidas de prevenção de infecção como proteção

do sítio de inserção, adequadas antissepsia da pele e desinfecção das conexões ao manipular o sistema de infusão, além da redução da transmissão cruzada dentro das unidades de terapia intensiva a partir de um robusto programa de higiene das mãos entre profissionais de saúde. Os achados do estudo não invalidam todos os esforços empreendidos na busca por sedimentar uma cultura médica de uso racional de antimicrobianos uma vez que há impacto positivo desta prática na redução de eventos adversos resultantes do uso destas drogas e redução de gastos desnecessários. Estudos que deem conta da complexidade causal e interação dos fenômenos de “seleção” e “disseminação” de resistentes são necessários tanto na comunidade quanto no ambiente de assistência à saúde.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

1. Observamos que, embora não de maneira uniforme, a maioria dos patógenos estudados, nos diferentes anos, forma agrupamentos geográficos, ou seja, não estão distribuídos aleatoriamente no espaço estudado.
2. Não observamos, neste estudo, relação entre consumo de antimicrobianos na comunidade e infecção por patógenos multirresistentes em pacientes críticos tratados em unidades de terapia intensiva (UTI), exceto entre uso de penicilina e infecção por MRSA.
3. Observamos relação entre maior concentração de renda e menor incidência de infecção por MRSA.
4. Observamos associação entre baixas incidências de infecção por patógenos multirresistentes e Santas Casas, o que pode ser um marcador de desigualdade social confirmando o achado descrito acima da relação entre alto índice de Gini (maior concentração de renda) e menor incidência de MRSA ou, alternativamente, se constituir em fragilidade do diagnóstico laboratorial.
5. Há necessidade de estudos que explorem esta relação observada entre maior concentração de renda e categoria do hospital (Santa Casa) com menores incidências de infecção por patógenos multirresistentes em UTI.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

- 01 Rice WR, Chippindale AK. Sexual recombination and the power of natural selection. *Science*. 2001;294(5542):555-9.
- 02 Mandell GL. Mandell, Bennett and Dolin's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2005.
- 03 Ligon BL. Sir Alex Fleming: Scottish researcher who discovered penicillin. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004;15(1):58-64.
- 04 Ligon BL. Sir Howard Walter Florey – The force behind the development of penicillin. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004;15(2):109-14.
- 05 Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):78-82.
- 06 Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, Martone WJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(10):582-6.
- 07 Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA, Mincey RB, Pollock DA, Horan TC; NHSN Facilities. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control*. 2007;35(5):290-301.
- 08 Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(1):135-6.

-
- 09 Oliveira GA, Dell'Aquila AM, Masiero RL, Levy CE, Gomes MS, Cui L, Hiramatsu K, Mamizuka EM. Isolation in Brazil of nosocomial *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001;22(7):443-8.
- 10 Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Shah S, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D, Fridkin SK; Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Investigative Team. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. N Engl J Med. 2003;348(14):1342-7.
- 11 DIH/CVE/SES. Disponível em: www.cve.saude.sp.gov.
- 12 Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(6):1211-33.
- 13 Murray BE. The life and times of Enterococcus. Clin Microbiol Rev. 1990;3(1):46-65.
- 14 Morrison Jr AJ, Wenzel RP. Nosocomial urinary tract infections due to enterococcus: ten years' experience at a university hospital. Arch Intern Med. 1986;146(8):1549-51.
- 15 Centers for Disease Control. CDC surveillance summaries. National nosocomial infection surveillance, 1984. MMWR Morbid Mortal Weekly Rep. 1986;35(Special Suppl. 1):17SS-29SS.
- 16 Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet. 1988;1(8575-6):57-8.
- 17 Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall G. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev. 2000;13(4):686-707.

- 18 Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med. 1988;319(3):157-61.
- 19 Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet. 1988;1(8575-6):57-8.
- 20 Boyce JM. Vancomycin-resistant enterococci: pervasive and persistent pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995;16(12):676-9.
- 21 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin—United States, 1989–1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993;42(30):597-9.
- 22 Jones RN, Erwin ME, Anderson SC. Emerging multiply resistant enterococci among clinical isolates: validation of E test to recognize glycopeptide-resistant strains. Diagn Microbiol Infect Dis. 1995;21(2):95-100.
- 23 Dalla Costa LM, Souza DC, Martins LT, Zanella RC, Brandilone MC, Bokermann S, Sader HS, Souza HA. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: First Case in Brazil. Braz J Infect Dis. 1998;2(3):160-3.
- 24 Tuon FF, Penteado-Filho SR, Camilotti J, van der Heijden IM, Costa SF. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus* in a renal transplant unit. Braz J Infect Dis. 2011;15(4):403-5.
- 25 Perugini MR, Nomi SM, Lopes GK, Belei RA, van der Heijden IM, Mostachio AK, Grion C, Couto EB Jr, Costa SF. Impact of the reduction of environmental and equipment contamination on vancomycin-resistant enterococcus rates. Infection. 2011;39(6):587-93.
- 26 Campbell Jr GD, Silberman R. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis. 1998;26(5):1188-95.

-
- 27 Austrian R. Confronting drug-resistant pneumococci. *Ann Intern Med.* 1994;121(10):807-9.
- 28 Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 1997;24 (Suppl 1):S85-8.
- 29 Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature.* 1940;146:837.
- 30 Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):933-51.
- 31 Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R Factors in Enterobacteriaceae. *Nature.* 1965;208(5007):239-41.
- 32 Medeiros AA. β -Lactamases. *Br Med Bull.* 1984;40(1):18-27.
- 33 Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(2):302-7.
- 34 Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new β -Lactamases. *N Eng J Med* 2005;352(4):380-91.
- 35 Walder M, Haeggman S, Tullus K, Burman LG. A hospital outbreak of high-level beta-lactam-resistant *Enterobacter* spp: association more with ampicillin and cephalosporin therapy than with nosocomial transmission. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(3):293-6.

-
- 36 Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis. 2001;32(8):1162-71.
- 37 Koeleman JG, Parlevliet GA, Dijkshoorn L, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. Nosocomial outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a surgical ward: epidemiology and risk factors for acquisition. J Hosp Infect. 1997;37(2):113-23.
- 38 Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stiller JK, Gordon SM. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest. 1999;115(5):1378-82.
- 39 Guyot A, Barrett SP, Threfall EJ, Hampton MD, Cheasty T. Molecular epidemiology of multi-resistant *Escherichia coli*. J Hosp Infect. 1999; 43(1):39-48.
- 40 Dziekan G, Hahn A, Thune K, Schwarzer G, Schafer K, Daschner F, Grundmann H. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control. J Hosp Infect. 2000;46(4):263-70.
- 41 Olsen SJ, DeBess EE, McGiven TE, Marano N, Eby T, Mazuvais S, Balan VK, Zirstein G, Cieslak PR, Angulo FJ. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Salmonella* infection. N Engl Med. 2001; 344(21):1572-9.
- 42 Steinke DT, Seaton RA, Phillips G, MacDonald TM, Davey PG. Prior trimethoprim use and trimethoprim-resistant urinary tract infection: a nested case-control study with multivariate analysis for other risk factors. J Antimicrob Chemother. 2001;47(6):781-7.

-
- 43 Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P, Baquero F, Perez-Diaz JC, Ros P, Cobo J, Palacios M, Lasheras D, Canton R. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. Clin Infect Dis. 2000;30(1):55-60.
- 44 Khayr W, Rheault W, Waiters L, Waiters A. Epidemiology of ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a veterans affairs hospital. Am J Ther. 2000;7(5):309-12.
- 45 Richard P, Delangle MH, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impact of fluoroquinolone administration on the emergence of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli from gastrointestinal flora. Clin Infect Dis. 2001;32(1):162-6.
- 46 Nourse C, Murphy H, Byrne C, O'Meara A, Breatnach F, Kaufman M, Clarke A, Butler K. Control of a nosocomial outbreak of Vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a pediatric oncology unit: risk factors for colonization. Eur J Pediatr. 1998;157(1):20-7.
- 47 Levin AS, Mendes CM, Sinto SI, Sader HS, Scarpitta CR, Rodrigues E, Sauaia N, Boulous M. An outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in São Paulo, Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996;17(6):366-8.
- 48 Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med. 1991;115(8):585-90.
- 49 Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, Van Couwenberghe CJ. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I β -lactamase-producing organisms. Clin Infect Dis. 1995;21(5):1107-13.

-
- 50 Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(6):1379-82.
- 51 Ferreira AC, Gobara S, Costa SE, Sauaia N, Mamizuka EM, van der Heijden IM, Soares RE, Almeida GD, Fontana C, Levin AS. Emergence of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species after the use of antimicrobials for burned patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(10):868-72.
- 52 Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, Luh KT. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):827-32.
- 53 Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, Boyce JM; WHO Global Patient Safety Challenge, World Alliance for Patient Safety. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(10): 641-52.
- 54 Levin AS, Gobara S, Mendes CM, Cursino MR, Sinto S. Environmental contamination by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22(11):717-20.
- 55 Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. *Infect Dis Clin N Am*. 1997; 11(4):757-65.
- 56 Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 Pt 1):1040-8.

-
- 57 Niederman MS. Is “crop rotation” of antibiotic the solution to a “resistant” problem in the ICU? *Am J Respirat Crit Care Med*. 1997;156(4 Pt 1):1029-31.
- 58 Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(7):1284-90.
- 59 Brasil, Portaria 2616, 13 de maio de 1998. Disponível em: www.portal.saude.gov.br/saude.
- 60 File Jr TM. Overview of resistance in the 1990s. *Chest*. 1999;115(3 Suppl):3S-8S.
- 61 Levin AS, Teixeira LM, Sessegolo JF, Barone AA. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobials in São Paulo, Brazil: clinical features and serotypes. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1996;38(3):187-92.
- 62 Arason VA, Gunnlaugsson A, Sigurdsson JA, Erlendsdottir H, Gudmundsson S, Kristinsson KG. Clonal spread of resistant *pneumococci* despite diminished antimicrobial use. *Microb Drug Resist*. 2002;8(3):187-92.
- 63 Corneli J. Avaliação de promotores de crescimento alternativos em substituição aos convencionais sobre o desempenho, características de carcaça e morfometria intestinal em frangos de corte [Dissertação - Zootecnia]. Santa Maria: Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria; 2004.
- 64 Sumano LH, Ocampo CL, Brumbaugh GW, Lizarraga RE. Effectiveness of two fluoroquinolones for the treatment of chronic respiratory disease in broilers. *Br Poult Sci*. 1998;39(1):42-6.

-
- 65 Morck DW, Merrill JK, Thorlakson BE, Olson ME, Tonkinson LV, Costerton JW. Prophylactic efficacy of tilmicosin for bovine respiratory tract disease. *J Am Vet Med Assoc*. 1993;202(2):273-7.
- 66 Singer RS, Finch R, Wegener HC, Bywater R, Walters J, Lipsitch M. Antibiotic resistance – the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(1):47-51.
- 67 Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med*. 1997; 31(1-2): 95-112.
- 68 Kruse H, Johansen BK, Rørvik LM, Schaller G. The use of avoparcin as a growth promoter and the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in Norwegian poultry and swine production. *Microb Drug Resist*. 1999;5(2):135-9.
- 69 Brasil. Ministério da Agricultura. Ofício Circular 19/98 de 16/11/98. Disponível em: www.extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta
- 70 Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wiffen P, Wilcox M. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(2):211-6.
- 71 van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M; European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group; European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008;14(11):1722-30.
- 72 Snow J. Sobre a maneira de transmissão do cólera. 2ª ed. São Paulo: Brasileira, Hucitec-Abrasco; 1990.

-
- 73 Wendel S. Risco residual da transmissão de infecção por *Trypanosoma cruzi* por via transfusional no Brasil [Tese - Moléstias Infecciosas e Parasitárias]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.
- 74 Richards TB, Croner CM, Rushton G, Brown CK, Fowler L. Geographic information systems and public health: mapping the future. Public Health Rep. 1999;114(4):359-73.
- 75 McKee Jr KT, Shields TM, Jenkins PR, Zenilman JM, Glass GE. Application of a geographic information system to the tracking and control of an outbreak of shigellosis. Clin Infect Dis. 2000;31(3):728-33.
- 76 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde. Maio de 2013. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fb486e004025bf44a2e4f2dc5a12ff52/Modulo_2_Criterios_Diagnosticos_IRA_Saude.pdf?MOD=AJPERES
- 77 Brasil. Lei 11.445 de 5 de janeiro de 2007.
- 78 Klugman J, Rodríguez F, Choi HJ, Daponte BO, Fuentes-Nieva R, Gebretsadik M, et al. Relatório de desenvolvimento humano 2010. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Traduzido para o português pelo Instituto Português de Apoio ao Desenvolvimento. A verdadeira riqueza das nações: vias para o desenvolvimento humano. New York: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento; 2010.
- 79 Antonaci GA. Comparação de métodos para estimação de índices de pobreza em pequenas áreas. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2012.

-
- 80 Almeida Filho N, Rouquayrol MZ. Introdução à Epidemiologia Moderna. 1ª edição. Rio de Janeiro: Apce; 1990.
- 81 Organização Mundial da Saúde (OMS). *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC/DDD)*. Disponível em: www.whocc.no/atc_ddd_index acesso em 30/04/2011.
- 82 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo, 2010.
- 83 Anselin L. Spatial regression analysis in R. A workbook. Urbana: University of Illinois; 2005.
- 84 Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. 1997;26(1):224-7.
- 85 Lima S, Carvalho ML, Vasconcelos AG. Proposta de modelo hierarquizado aplicado à investigação de fatores de risco de óbito infantil neonatal. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(8):1910-6.
- 86 Blangiardo M, Cameletti M. Spatial and spatio-temporal Bayesian models with R-INLA. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2015.
- 87 Gelman A, Hwang J, Vehtari A. Understanding predictive information criteria for Bayesian models. *Statistics and Computing*. 2014;24(6):997-1016.
- 88 Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models using integrated nested Laplace approximations. *J R Statist Soc B*. 2009;71(2):319-92.
- 89 Baquero OS. INLAOutputs: Process Outputs from 'INLA' Package. (2015). Disponível em: <http://oswaldosantos.github.io/INLAOutputs>

-
- 90 Timsit JF, Soubirou JF, Voiriot G, Chemam S, Neuville M, Mourvillier B, Sonnevile R, Mariotte E, Bouadma L, Wolff M. Treatment of bloodstream infections in ICUs. *BMC Infect Diseases* 2014; 14:489.
- 91 Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S165-93.
- 92 Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
- 93 Tacconelli, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 1):1-55.
- 94 Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- 95 Moura ML, Boszczowski I, Mortari N, Barrozo LV, Chiaravalloti Neto F, Lobo RD, Pedroso de Lima AC, Levin AS. The impact of restricting over-the-counter sales of antimicrobial drugs. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(38):e1605.

- 96 Skalet AH, Cevallos V, Ayele B, Gebre T, Zhou Z, Jorgensen JH, Zerihun M, Habte D, Assefa Y, Emerson PM, Gaynor BD, Porco TC, Lietman TM, Keenan JD. Antibiotic selection pressure and macrolide resistance in nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae*: a cluster-randomized clinical trial. PLoS Med. 2010;7(12):e1000377.
- 97 Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. J Antimicrobial Chemother. 2003;52(5):764-71.
- 98 Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2014; 58(5):697-703.
- 99 Derde L, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJ, Gniadkowski M, Hryniewicz W, Empel J, Dautzenberg MJ, Annane D, Aragão I, Chalfine A, Dumpis U, Esteves F, Giamarellou H, Muzlovic I, Nardi G, Petrikos GL, Tomic V, Martí AT, Stammet P, Brun-Buisson C, Bonten MJ; MOSAR WP3 Study Team. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. Lancet Infect Dis. 2014;14(1):31-9.
- 100 Maciel ALP, de Assis DB, Madalosso G, Padoveze MC. Evaluating the quality of outbreak reports on health care-associated infections in São Paulo, Brazil, during 2000-2010 using the ORION statement findings and recommendations. Am J Infect Control. 2014;42(40):e47-53.
- 101 Evangelista SS, Oliveira AC. *Staphylococcus aureus* metilino resistente adquirido na comunidade: um problema mundial. Rev Bras Enferm. 2015; 68(1):128-35.

-
- 102 Witzel C de L, Fortaleza CM, de Souza CS, Riboli DF, da Cunha ML. Nasopharyngeal carriage of *Staphylococcus aureus* among imprisoned males from Brazil without exposure to healthcare: risk factors and molecular characterization. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014;13:25.
- 103 Bonesso MF, Marques SA, Camargo CH, Fortaleza CM, da Cunha ML. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in non-outbreak skin infections. *Braz J Microbiol*. 2015;45(4):1401-7.
- 104 Tosas Auguet O, Betley JR, Stabler RA, Patel A, Ioannou A, Marbach H, Hearn P, Aryee A, Goldenberg SD, Otter JA, Desai N, Karadag T, Grundy C, Gaunt MW, Cooper BS, Edgeworth JD, Kypraios T. Evidence for community transmission of community-associated but not health-care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains linked to social and material deprivation: spatial analysis of cross-sectional data. *PLoS Med*. 2016; 13(1):e1001944.
- 105 Meyer E, Buttler J, Schneider C, Strehl E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Ruden H, Zentner J, Daschner FD, Schwab F. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59(6):1148-54.
- 106 Spoor LE, McAdam PR, Weinert LA, Rambaut A, Hasman H, Aarestrup FM, Kearns AM, Larsen AR, Skov RL, Fitzgerald JR. Livestock origin for a human pandemic clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *MBio*. 2013; 4(4):e356-13.

8 Anexos

Entre as páginas 94 e 117, reapresentamos os mapas das páginas 41 a 46 em maior dimensão.

Figura 3A

Figura 3B

Figura 3C

Figura 3D

Figura 4A

Figura 4B

Figura 4C

Figura 4D

Figura 5A

Figura 5B

Figura 5C

Figura 5D

Figura 6A

Figura 6B

Figura 6C

Figura 6D

Figura 7A

Figura 7B

Figura 7C

Figura 7D

Figura 8A

Figura 8B

Figura 8C

Figura 8D

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes, município de localização, natureza administrativa, e número total de leitos e número de leitos de unidade de terapia intensiva

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
Americana	Clínica São Lucas	Privado	102	7
Americana	Hospital Municipal Waldemar Tebaldi	Público	128	9
Americana	Hospital São Francisco (SCM)	Privado	105	6
Americana	Hospital Unimed Americana	Privado	131	9
Amparo	Santa Casa de Amparo	Santa Casa	96	8
Andradina	Santa Casa de Andradina	Santa Casa	100	7
Araçatuba	Hospital Unimed de Araçatuba	Privado	89	8
Araçatuba	Santa Casa de Araçatuba	Santa Casa	309	11
Araraquara	Beneficência Portuguesa de Araraquara	Privado	150	10
Araraquara	Hospital São Paulo UNIMED Araraquara	Privado	163	14
Araraquara	Santa Casa de Araraquara	Santa Casa	151	7
Araras	Santa Casa de Araras	Santa Casa	181	11
Arujá	Hospital Lions Clube (AMA)	Privado	85	9
Assis	Hospital Regional de Assis	Público	131	10
Atibaia	Hospital e Maternidade Albert Sabin	Privado	80	8
Atibaia	Hospital Novo Atibaia	Privado	95	8
Avaré	Santa Casa de Avaré	Santa Casa	168	11
Bariri	Santa Casa de Bariri	Santa Casa	74	5
Barretos	Hospital Pio XII - Hospital de Câncer	Filantrópico	196	20
Barretos	Santa Casa de Barretos	Santa Casa	370	12
Barueri	Hospital Hospitais	Privado	94	13
Barueri	Hospital Municipal de Barueri	Público	300	20
Batatais	Santa Casa de Batatais	Santa Casa	153	8
Bauru	Beneficência Portuguesa	Privado	50	12
Bauru	Hospital de Base	Filantrópico	181	24
Bauru	Hospital Estadual de Bauru	Público	318	11
Bauru	Hospital São Lucas	Privado	24	7
Bauru	Unimed Bauru	Privado	144	16
Bebedouro	Hospital Samaritano (UNIMED)	Privado	50	6
Birigui	Santa Casa de Birigui	Santa Casa	115	7
Birigui	Hospital Unimed Birigui	Privado	36	5
Botucatu	Hospital Misericórdia Botucatuense	Privado	81	11
Bragança Paulista	Hospital Universitário Bragança Paulista	Filantrópico	159	10

continua

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes (continuação)

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
Bragança Paulista	Santa Casa de Bragança Paulista	Santa Casa	127	8
Campinas	CAISM-UNICAMP	Público	126	26
Campinas	Centro do Coração	Privado	26	8
Campinas	Centro Médico de Campinas	Filantropico	190	18
Campinas	HC - UNICAMP	Público	378	24
Campinas	Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUCC	Filantropico	350	19
Campinas	Hospital Samaritano de Campinas	Filantropico	147	15
Campinas	Hospital Municipal Dr Mario Gatti	Público	197	14
Campinas	ICC Hospital e Pronto Socorro do Coração	Privado	37	10
Capivari	Santa Casa de Capivari	Santa Casa	101	7
Caraguatatuba	Casa de Saúde Stella Maris	Filantropico	124	7
Carapicuíba	Hospital Geral de Carapicuíba	Público	245	10
Catanduva	Hospital Emílio Carlos	Filantropico	145	10
Catanduva	Hospital Padre Albino	Filantropico	209	10
Catanduva	Hospital UNIMED Catanduva (São Domingos)	Privado	110	10
Cotia	Hospital Regional de Cotia	Público	175	10
Cruzeiro	Santa Casa de Cruzeiro	Santa Casa	158	10
Cubatão	Hospital Dr. Luiz Camargo da Fonseca e Silva	Público	163	7
Diadema	Hospital Estadual de Diadema	Público	266	18
Diadema	Hospital Municipal de Diadema	Público	256	11
Diadema	Hospital São Lucas Diadema	Privado	95	12
Dracena	Santa Casa de Dracena	Santa Casa	153	10
Fernandópolis	Santa Casa de Fernandópolis	Santa Casa	158	11
Ferraz de Vasconcelos	Hospital Regional Dr Osiris Florindo Coelho	Público	239	10
Franca	Hospital Regional de Franca SA	Privado	98	11
Franca	Hospital São Joaquim (UNIMED)	Privado	114	10
Franca	Santa Casa de Franca	Santa Casa	306	17
Francisco Morato	Hospital Prof. Carlos da Silva Lacaz	Público	109	10
Guaratinguetá	Hospital Maternidade Frei Galvão	Filantropico	156	15
Guaratinguetá	Santa Casa de Guaratinguetá	Santa Casa	200	8
Guarujá	Hospital Santo Amaro	Filantropico	384	20

continua

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes (continuação)

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
Guarulhos	Casas André Luiz	Filantrópico	630	10
Guarulhos	Hospital Bom Clima	Privado	133	13
Guarulhos	Hospital Carlos Chagas	Privado	241	20
Guarulhos	Hospital e Maternidade Guarulhos	Privado	104	10
Guarulhos	Hospital Geral de Guarulhos	Público	306	18
Guarulhos	Hospital Municipal de Urgências	Público	100	8
Guarulhos	Hospital Padre Bento	Público	164	9
Guarulhos	Hospital Saúde Guarulhos	Privado	54	9
Guarulhos	Hospital Stella Maris	Filantrópico	213	10
Ilha Solteira	Associação Hospitalar Ilha Solteira (H Base II)	Filantrópico	127	5
Indaiatuba	Hospital Augusto de Oliveira Camargo	Filantrópico	149	13
Indaiatuba	Hospital Santa Iñez	Privado	67	5
Itanhaém	Hospital Regional de Itanhaém	Público	91	5
Itapeva	Santa Casa de Itapeva	Santa Casa	210	12
Itapevi	Hospital Geral de Itapevi	Público	262	10
Itapira	Hospital Municipal de Itapira	Público	101	5
Itaquaquecetuba	Hospital OSS Santa Marcelina de Itaquaquecetuba	Público	244	10
Itatiba	Santa Casa de Itatiba	Santa Casa	98	6
Itu	Hospital Sanatorinhos	Filantrópico	187	10
Ituverava	Santa Casa de Ituverava	Santa Casa	112	10
Jaboticabal	Santa Casa de Jaboticabal	Santa Casa	101	8
Jacareí	Hospital São Francisco de Assis – Jacareí	Filantrópico	113	8
Jacareí	Santa Casa de Misericórdia de Jacareí	Santa Casa	210	10
Jales	Santa Casa de Jales	Santa Casa	115	6
Jales	Hospital Amaral Carvalho	Filantrópico	298	7
Jales	Santa Casa de Jales	Santa Casa	253	13
Jundiaí	Hospital de Caridade São Vicente de Paulo	Filantrópico	218	36
Jundiaí	Hospital Paulo Sacramento	Privado	148	10
Jundiaí	Hospital Santa Elisa	Privado	92	11
Jundiaí	Hospital Universitário Jundiaí	Público	117	6

continua

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes (continuação)

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
Jundiaí	Sobam Centro Médico Hospitalar (Pitangueiras)	Privado	160	13
Leme	Santa Casa de Leme	Santa Casa	116	7
Lençóis Paulista	Hospital N Sra da Piedade	Filantrópico	81	5
Limeira	Hospital Medical	Privado	64	5
Limeira	Santa Casa de Limeira	Santa Casa	280	22
Limeira	Unimed Limeira	Privado	70	5
Limeira	Sociedade Operária Humanitária	Privado	86	9
Lins	Hospital São Lucas	Privado	51	7
Lins	Santa Casa de Lins	Santa Casa	100	6
Lorena	Santa Casa de Lorena	Santa Casa	132	10
Marília	Hospital das Clínicas de Marília	Público	112	24
Marília	Hospital Universitário UNIMAR	Filantrópico	80	7
Marília	Santa Casa de Marília	Santa Casa	0	9
Matão	Hospital Carlos Fernando	Filantrópico	154	10
Mauá	Hospital de Clínicas Radamés Nardini	Público	179	10
Mauá	Santa Casa de Mauá	Santa Casa	108	11
Mococa	Santa Casa de Mococa	Santa Casa	145	10
Mogi das Cruzes	Hospital Arnaldo P. Cavalcante	Público	195	10
Mogi das Cruzes	Hospital e Maternidade Ipiranga	Privado	120	7
Mogi das Cruzes	Hospital e Maternidade Mogi Dor	Privado	80	7
Mogi das Cruzes	Hospital e Maternidade Santana	Privado	100	7
Mogi das Cruzes	Hospital Luzia de Pinho Melo	Público	304	14
Mogi das Cruzes	Santa Casa Mogi das Cruzes	Santa Casa	197	9
Mogi Guaçu	Hospital São Francisco	Privado	82	8
Mogi Guaçu	Santa Casa de Mogi Guaçu	Santa Casa	174	8
Mogi Mirim	Santa Casa de Mogi Mirim	Santa Casa	106	8
Monte Alto	Santa Casa de Monte Alto	Santa Casa	100	5
Olímpia	Santa Casa de Olímpia	Santa Casa	98	7
Osasco	Hospital Cruzeiro do Sul	Privado	149	10
Osasco	Hospital Montreal	Privado	104	12
Osasco	Hospital Municipal Antonio Giglio	Público	198	11
Osasco	Hospital e Maternidade Renascença	Privado	85	9
Osasco	Hospital e Maternidade Sino Brasileiro	Privado	80	10

continua

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes (continuação)

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
Ourinhos	Santa Casa de Ourinhos	Santa Casa	130	11
Penápolis	Santa Casa de Penápolis	Santa Casa	112	8
Pindamonhangaba	Santa Casa de Pindamonhangaba	Santa Casa	208	10
Piracicaba	Hospital dos Fornecedoros de Cana	Filantropico	240	21
Piracicaba	Santa Casa de Piracicaba	Santa Casa	335	14
Piracicaba	Unimed Piracicaba	Privado	99	7
Praia Grande	Hospital Municipal Irmão Dulce	Privado	228	20
Presidente Prudente	Hospital e Maternidade Iamada	Privado	100	10
Presidente Prudente	Hospital e Maternidade Nossa Senhora das Graças	Privado	70	11
Presidente Prudente	Hospital Regional (Universitário)	Filantropico	285	14
Presidente Prudente	Santa Casa de Presidente Prudente	Santa Casa	186	11
Rancharia	Hospital e Maternidade de Rancharia	Filantropico	105	5
Ribeirão Pires	Hospital Ribeirão Pires	Privado	101	12
Ribeirão Preto	Hospital das Clínicas - FMRP	publico	692	25
Ribeirão Preto	Hospital e Maternidade São Lucas	Privado	96	9
Ribeirão Preto	Hospital Santa Lydia	Privado	69	5
Ribeirão Preto	Hospital São Francisco	Privado	148	15
Ribeirão Preto	Hospital São Lucas Ribeirânia	Privado	67	7
Ribeirão Preto	Santa Casa de Ribeirão Preto	Santa Casa	241	23
Ribeirão Preto	Sociedade Portuguesa Beneficência	Filantropico	143	11
Ribeirão Preto	Unidade de Emergência - HC	publico	169	16
Rio Claro	Santa Casa de Rio Claro	Santa Casa	148	11
Rio Claro	Unimed Rio Claro	Privado	107	6
Salto	Unimed Salto Itu	Privado	50	6
Salto	Hospital de Salto - Banco de Olhos de Sorocaba	publico	75	10
Santa Barbara d'Oeste	Santa Casa de Santa Barbara d'Oeste	Santa Casa	131	8
Santa Fé do Sul	Santa Casa de Santa Fé do Sul	Santa Casa	87	6
Santo André	Hospital AMICO rede Foccus	Privado	46	6
Santo André	Centro Hospitalar Santo André	Público	243	17
Santo André	Hospital da Mulher Maria Jose dos Santos Stein	Público	119	9

continua

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes (continuação)

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
Santo André	Hospital e Maternidade Dr.Cristovão da Gama	Privado	168	21
Santo André	Hospital e Maternidade Brasil	Privado	249	24
Santo André	Hospital Estadual Mário Covas	Público	317	20
Santos	Casa de Saúde de Santos SA	Privado	130	9
Santos	Hospital Ana Costa	Privado	257	26
Santos	Hospital Beneficência Portuguesa	Filantrópico	206	18
Santos	Hospital Frei Galvão	Privado	31	9
Santos	Hospital Guilherme Álvaro	publico	296	21
Santos	Hospital São Lucas	Privado	84	10
Santos	Santa Casa de Santos	Santa Casa	724	38
São Bernardo	Hospital de Ensino FUABC (Anchieta)	Público	125	6
São Bernardo	Hospital e Maternidade Assunção	Privado	142	15
São Bernardo	Hospital Municipal Universitário	Público	134	7
São Bernardo	Hospital São Bernardo S.A.	Privado	150	22
São Bernardo	PS Municipal Central de SBC	Público	135	5
São Caetano do Sul	Complexo Hospitalar Maria Braido	Público	179	10
São Caetano do Sul	Hospital e Maternidade Central	Privado	60	11
São Caetano do Sul	Hospital Nossa Senhora de Fátima	Privado	163	21
São Carlos	Santa Casa de São Carlos	Santa Casa	332	10
São João da Boa Vista	Santa Casa de São João da Boa Vista "D.Carolina Malheiros"	Santa Casa	156	9
São João da Boa Vista	UNIMED Leste Paulista	Privado	52	7
São Joaquim da Barra	Santa Casa de São Joaquim da Barra	Santa Casa	128	8
São José do Rio Pardo	Santa Casa de São José do Rio Pardo	Santa Casa	187	7
São José do Rio Preto	Beneficência Portuguesa	Privado	180	20
São José do Rio Preto	Hospital de Base SJRP	Filantrópico	716	64
São José do Rio Preto	Instituto Espírita Nosso Lar IELAR	Filantrópico	104	8
São José do Rio Preto	Santa Casa de SJ Rio Preto	Santa Casa	196	13
São José dos Campos	Hospital e Maternidade São José	Privado	92	6

continua

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes (continuação)

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
São José dos Campos	Hospital Materno-Infantil Antoninho da Rocha Marmo	Filantropico	73	9
São José dos Campos	Hospital Municipal "Dr José de Carvalho Florence"	Público	295	16
São José dos Campos	Hospital Policlínica - 9 de julho	Privado	93	13
São José dos Campos	Hospital Vivalle	Privado	43	8
São José dos Campos	Obra de Ação Social Pio XII (Hospital Pio XII)	Filantropico	81	9
São José dos Campos	Santa Casa de Misericórdia de SJ dos Campos	Santa Casa	145	12
São Paulo	Hospital Beneficência Portuguesa	Privado	1189	183
São Paulo	Hospital Israelita Albert Einstein	Privado	526	32
São Paulo	Hospital Alvorada – Moema	Privado	253	43
São Paulo	Hospital Aviccena	Privado	70	18
São Paulo	Hospital Bandeirantes	Privado	163	20
São Paulo	Hospital Cruz Azul	Privado	445	30
São Paulo	Hospital Don Antonio de Alvarenga	Filantropico	150	20
São Paulo	Hospital A C Camargo	Privado	237	29
São Paulo	Hospital do Coração da Associação Sanatório Sírio	Privado	316	30
São Paulo	Hospital da Mooca (ex-Dom Pedro)	Filantropico	106	22
São Paulo	Hospital Estadual Dante Pazzanese	Público	303	36
São Paulo	Hospital Estadual Regional Sul	Público	206	16
São Paulo	Hospital do Servidor Público Municipal	Público	285	25
São Paulo	Hospital Estadual Pedreira	Público	270	13
São Paulo	Hospital Estadual Geral de São Mateus	Público	205	14
São Paulo	Hospital Estadual Geral de Guaianazes	Público	250	9
São Paulo	Hospital Estadual Geral de Taipas	Público	230	10
São Paulo	Hospital Estadual Geral de V N Cachoeirinha	Público	180	9
São Paulo	Hospital Estadual Heliópolis	Público	389	14
São Paulo	Conjunto Hospitalar do Mandaqui	Público	333	22
São Paulo	Hospital Estadual de Sapopemba	Público	193	16
São Paulo	Hospital Estadual Vila Alpina	Público	250	16
São Paulo	Hospital Estadual Vila Penteado	Público	206	14

continua

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes (continuação)

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
São Paulo	Hospital Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho	Filantropico	50	8
São Paulo	Hospital IGESP	Privado	93	19
São Paulo	Hospital Metropolitano	Privado	170	15
São Paulo	Hospital Municipal Dr. José Soares de Hungria (Pirituba)	Público	108	7
São Paulo	Hospital Municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboya (Jabaquara)	Público	103	18
São Paulo	Hospital Municipal Dr. Fernando M. P.da Rocha (Campo Limpo)	Público	254	16
São Paulo	Hospital Municipal Dr. Carmino Caricchio (Tatuapé)	Público	342	30
São Paulo	Hospital Municipal Dr. Alípio Corrêa Neto (Ermelino)	Público	278	10
São Paulo	Hospital Municipal Ver. José Storopolli (Vila Maria)	Público	159	11
São Paulo	Hospital Municipal Dr. Mario Degni	Público	72	6
São Paulo	Hospital Municipal Tide Setúbal	Público	200	7
São Paulo	Hospital Municipal Dr. Valdomiro de Paula	Público	200	6
São Paulo	Hospital Nipo Brasileiro	Privado	222	23
São Paulo	Hospital N S da Penha	Privado	100	10
São Paulo	Hospital 9 de julho	Privado	270	50
São Paulo	Hospital N S de Lourdes/Hospital da Criança	Privado	300	22
São Paulo	Hospital Panamericano	Privado	72	18
São Paulo	Hospital Paulistano	Privado	197	24
São Paulo	Hospital Santa Casa Santo Amaro	Filantropico	207	10
São Paulo	Hospital Santa Catarina	Privado	377	41
São Paulo	Hospital Santa Virginia	Privado	100	13
São Paulo	Hospital São Camilo - Ipiranga	Privado	112	15
São Paulo	Hospital São Camilo - Pompeia	Privado	215	32
São Paulo	Hospital São Camilo - Santana	Privado	176	31
São Paulo	Hospital e Maternidade São Luiz - Itaim	Privado	349	26
São Paulo	Hospital São Luiz - Morumbi	Privado	176	24
São Paulo	Hospital e Maternidade São Cristóvão	Privado	172	15
São Paulo	Hospital SEPACO	Privado	211	40
São Paulo	Hospital Vasco Gama (Encerrou atividades em 2010)	Privado	64	16
São Paulo	Hospital Vila Mariana rede FOCUS	Privado	225	20

continua

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes (continuação)

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
São Paulo	Hospital da Aeronáutica de São Paulo HASP	Público	50	5
São Paulo	Hospital Municipal Dr. Ignácio Proença de Gouveia	Público	108	7
São Paulo	Hospital Sírio Libanês	Privado	321	35
São Paulo	Hospital Estadual Perola Baygton CR Saúde da Mulher	Público	150	6
São Paulo	Hospital Santa Helena	Privado	244	28
São Paulo	Instituto Central HCFMUSP	Público	938	124
São Paulo	Hospital Bosque da Saúde	Privado	150	14
São Paulo	Hospital Santa Paula	Privado	189	32
São Paulo	INCOR HC FMUSP	Público	480	101
São Paulo	Hospital Estadual do Ipiranga	Público	300	9
São Paulo	Hospital Estadual do Grajaú	Público	252	10
São Paulo	Hospital Estadual do Itaim Paulista	Público	270	10
São Paulo	Hospital Samaritano	Privado	200	22
São Paulo	Hospital Total Cor	Privado	93	19
São Paulo	Instituto de Infectologia Emílio Ribas	Público	211	17
São Paulo	Hospital Universitário USP	Público	235	11
São Paulo	Instituto de Ortopedia e Traumatologia FMUSP	Público	158	12
São Paulo	Hospital Estadual Brigadeiro	Público	117	8
São Paulo	Hospital Nossa Sra do Rosário	Privado	112	11
São Paulo	Hospital Alemão Osvaldo Cruz	Privado	259	34
São Paulo	Hospital do Rim	Público	110	9
São Paulo	Hospital São Paulo UNIFESP	Público	792	67
São Paulo	Hospital Itacolomy Butantã ex Iguatemi atual metropolitano Butantã	Privado	156	34
São Paulo	Hospital do Servidor Público Estadual	Público	1000	39
São Paulo	Hospital São Luiz Gonzaga	Público	177	8
São Paulo	Hospital Jaraguá (encerrou atividades em 2010)	Privado	88	13
São Paulo	Hospital Municipal Cidade Tiradentes	Público	228	13
São Paulo	Hospital São José -BP	Privado	111	14
São Paulo	Hospital Santa Rita	Privado	147	16
São Paulo	Hospital e Maternidade Independência	Privado	0	10
São Paulo	Hospital e Maternidade do Brás	Privado	182	27
São Paulo	Hospital São Luiz Anália Franco	Privado	218	24

continua

ANEXO 1 - Relação de hospitais participantes (conclusão)

Município	Hospital	Natureza Administrativa	N de leitos Total	N de leitos UTI
São Paulo	Hospital Santa Marcelina Itaquera	Filantrópico	701	58
São Paulo	Hospital Sorocabana	Privado	150	10
São Paulo	Day Hospital Ermelino Matarazzo	Privado	32	6
São Paulo	Hospital Glória	Privado	89	6
São Paulo	Hospital Municipal M Boi Mirim	Público	240	20
São Paulo	Hospital Alvorada de Santo Amaro	Privado	0	10
São Paulo	Hospital e Maternidade Vidas	Privado	62	11
São Paulo	Hospital Sancta Maggiore Tatuapé	Privado	35	8
São Paulo	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo	Público	220	34
São Paulo	Hospital Leforte	Privado	105	16
São Sebastião	Hospital de Clínicas de São Sebastião	Filantrópico	87	8
São Vicente	CREI	Público	70	6
São Vicente	Hospital São José (Santa Casa de São Vicente)	Filantrópico	86	10
Sertãozinho	Hospital Netto Campelo	Privado	63	7
Sertãozinho	Santa Casa de Sertãozinho	Santa Casa	124	9
Sorocaba	Conjunto Hospitalar Sorocaba	Público	398	19
Sorocaba	Hospital Modelo de Sorocaba	Privado	78	8
Sorocaba	Hospital Santa Lucinda	Privado	177	10
Sumaré	Hospital Estadual de Sumaré	Público	220	16
Suzano	Hospital e Maternidade Campos Sales	Privado	76	10
Taboão da Serra	Hospital Geral de Pirajussara	Público	280	10
Taquaritinga	Santa Casa de Taquaritinga	Santa Casa	166	8
Taubaté	Hospital Regional do Vale do Paraíba	Público	185	31
Taubaté	Hospital São Lucas	Privado	91	9
Taubaté	Hospital Universitário de Taubaté	Filantrópico	158	6
Tupã	Sociedade Beneficente São Francisco de Assis	Filantrópico	115	7
Valinhos	Hospital e Maternidade Galileu	Privado	71	10
Valinhos	Santa Casa de Valinhos	Santa Casa	123	12
Vinhedo	Santa Casa de Vinhedo	Santa Casa	124	7
Votorantim	Hospital Santo Antonio	Privado	59	7
Votuporanga	Casa de Saúde N. Sra. Aparecida (UNIMED)	Privado	48	6
Votuporanga	Santa Casa de Votuporanga	Santa Casa	204	14

ANEXO 2- Variáveis socioeconômicas, de qualidade e acesso aos serviços de saúde inicialmente selecionadas pelos investigadores. Dados do censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), DATASUS e Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE). As variáveis das linhas em cinza permaneceram na análise após teste de colinearidade (coeficiente de Pearson $\geq 0,5$)

Proporção de indivíduos com idade > 60 anos
Proporção de rendimento mensal domiciliar per capita até ½ salário mínimo
Proporção de domicílios com saneamento adequado
Densidade demográfica
Índice de Gini
Índice de desenvolvimento humano municipal
Mortalidade infantil
Leitos públicos por 1000 habitantes
Equipamentos de hemodiálise por 1000 habitantes
Total de leitos (público+privado) por 1000 habitantes
Rendimento domiciliar per capita
Produto interno bruto per capita
Índice de pobreza
Mortalidade materna
Frota de veículos
Taxa de analfabetismo

ANEXO 3 - Descrição dos antimicrobianos selecionados inicialmente pelos investigadores. Os antimicrobianos marcados em cinza permaneceram na análise após teste de colinearidade (coeficiente de Pearson $\geq 0,5$)

Ácido nalidíxico	Cefotaxima	Eritromicina	Ofloxacina
Amicacina	Cefoxitina	Ertapenem	Penicilina
Amoxicilina	Ceftazidima	Gentamicina	Piperacilina
Ampicilina	Ceftriaxona	Imipenem	Polimixinas
Azitromicina	Cefuroxima	Levofloxacina	Roxitromicina
Aztreonam	Ciprofloxacina	Linezolida	Tianfenicol
Cefaclor	Clindamicina	Meropenem	Ticarcilina
Cefadroxil	Clortetraciclina	Minociclina	Tigeciclina
Cefalexina	Cotrimoxazol	Moxifloxacina	Vancomicina
Cefalotina	Daptomicina	Nitrofurantoína	
Cefepima	Doxiciclina	Norfloxacina	

Tabela 13 - Indicadores socioeconômicos, de qualidade e acesso aos serviços de saúde dos 105 municípios incluídos na análise. O ano base do cálculo do indicador está descrito entre parênteses

Município	% de indivíduos > 60 anos (2010)	% de domicílios com saneamento adequado (2010)	Índice de Gini (2003)	Mortalidade infantil/ 1000 nascidos vivos (média-2006-2010)	IDH (2010)	Leitos públicos/ 1000 hab (2009)	N de equipamentos de HMD /1000 hab (2009)
Americana	13%	97%	0.4	9.2	0.81	0.60	0.12
Amparo	14%	83%	0.4	11.5	0.79	0.00	0.00
Andradina	15%	89%	0.46	11.0	0.78	0.00	0.00
Araçatuba	14%	97%	0.47	15.1	0.79	0.23	0.18
Araraquara	14%	98%	0.42	11.8	0.82	0.00	0.28
Araras	13%	97%	0.41	10.6	0.78	0.17	0.20
Arujá	8%	82%	0.4	12.6	0.78	0.00	0.00
Assis	14%	96%	0.42	10.8	0.81	1.48	0.26
Atibaia	13%	67%	0.43	14.8	0.77	0.00	0.36
Avaré	13%	93%	0.42	16.6	0.77	0.00	0.22
Bariri	15%	94%	0.42	16.0	0.75	0.00	0.00
Barretos	14%	95%	0.45	10.6	0.79	0.04	0.24
Barueri	7%	95%	0.41	9.3	0.79	1.48	0.04
Batatais	14%	95%	0.41	11.9	0.76	0.00	0.28
Bauru	13%	97%	0.43	11.5	0.80	1.35	0.20
Bebedouro	14%	95%	0.44	8.0	0.78	1.15	0.36
Birigui	13%	96%	0.44	12.8	0.78	0.00	0.00
Botucatu	13%	94%	0.42	11.9	0.80	4.32	0.24
Bragança Paulista	13%	84%	0.4	15.3	0.78	0.00	0.76

continua

Tabela 13 - Indicadores socioeconômicos, de qualidade e acesso aos serviços de saúde dos 105 municípios incluídos na análise. O ano base do cálculo do indicador está descrito entre parênteses (continuação)

Município	% de indivíduos > 60 anos (2010)	% de domicílios com saneamento adequado (2010)	Índice de Gini (2003)	Mortalidade infantil/ 1000 nascidos vivos (média-2006-2010)	IDH (2010)	Leitos públicos/ 1000 hab (2009)	N de equipamentos de HMD /1000 hab (2009)
Campinas	12%	91%	0.42	10.2	0.81	0.76	0.16
Capivari	11%	87%	0.42	10.9	0.75	0.00	0.00
Caraguatatuba	11%	86%	0.44	15.9	0.76	0.00	0.00
Carapicuíba	8%	87%	0.38	11.6	0.75	0.77	0.05
Catanduva	15%	97%	0.45	10.7	0.79	0.00	0.16
Cotia	8%	76%	0.41	13.2	0.78	0.54	0.00
Cruzeiro	12%	95%	0.42	13.6	0.79	0.05	0.22
Cubatão	8%	62%	0.45	16.1	0.74	1.15	0.00
Diadema	8%	97%	0.37	12.7	0.74	1.16	0.10
Dracena	17%	92%	0.45	13.8	0.78	0.00	0.37
Fernandópolis	16%	95%	0.45	14.0	0.76	0.00	0.00
Ferraz de Vasconcelos	7%	85%	0.38	16.9	0.74	1.42	0.01
Franca	11%	98%	0.4	12.5	0.78	0.00	0.33
Francisco Morato	9%	74%	0.38	11.3	0.77	0.69	0.00
Guaratinguetá	13%	89%	0.42	13.6	0.80	0.20	0.21
Guarujá	9%	81%	0.45	17.6	0.75	0.00	0.00
Guarulhos	8%	88%	0.4	13.0	0.76	0.29	0.08
Ilha Solteira	14%	90%	0.47	14.7	0.76	1.99	0.00
Indaiatuba	10%	94%	0.4	10.4	0.79	0.00	0.19
Itanhaém	15%	76%	0.42	16.9	0.75	0.82	0.00
Itapeva	10%	81%	0.41	20.6	0.73	0.00	0.33

continua

Tabela 13 - Indicadores socioeconômicos, de qualidade e acesso aos serviços de saúde dos 105 municípios incluídos na análise. O ano base do cálculo do indicador está descrito entre parênteses (continuação)

Município	% de indivíduos > 60 anos (2010)	% de domicílios com saneamento adequado (2010)	Índice de Gini (2003)	Mortalidade infantil/ 1000 nascidos vivos (média-2006-2010)	IDH (2010)	Leitos públicos/ 1000 hab (2009)	N de equipamentos de HMD /1000 hab (2009)
Itapevi	6%	81%	0.38	13.7	0.74	0.00	0.00
Itapira	14%	91%	0.41	11.8	0.76	1.28	0.00
Itaquaquecetuba	6%	79%	0.37	14.5	0.71	0.77	0.01
Itatiba	11%	86%	0.4	12.6	0.78	0.00	0.00
Itu	11%	92%	0.42	12.6	0.77	2.54	0.14
Ituverava	14%	97%	0.44	12.2	0.77	0.00	0.41
Jaboticabal	14%	96%	0.45	10.2	0.78	0.00	0.35
Jacareí	11%	93%	0.4	13.4	0.78	0.00	0.24
Jales	16%	93%	0.45	9.2	0.78	0.00	0.00
Jaú	13%	97%	0.42	12.1	0.78	0.00	0.18
Jundiaí	13%	93%	0.39	11.1	0.82	0.33	0.01
Leme	11%	97%	0.42	14.2	0.74	0.00	0.01
Lençóis Paulista	11%	97%	0.42	10.2	0.76	0.00	0.00
Limeira	12%	96%	0.4	11.3	0.78	0.00	0.08
Lins	14%	97%	0.46	14.3	0.79	4.76	0.00
Lorena	13%	95%	0.43	14.4	0.77	0.00	0.00
Marília	14%	96%	0.43	12.8	0.80	0.00	0.44
Matão	12%	97%	0.41	13.7	0.77	0.00	0.00
Mauá	8%	91%	0.37	15.1	0.77	0.39	0.08
Mococa	14%	91%	0.43	11.3	0.76	0.00	0.00

continua

Tabela 13 - Indicadores socioeconômicos, de qualidade e acesso aos serviços de saúde dos 105 municípios incluídos na análise. O ano base do cálculo do indicador está descrito entre parênteses (continuação)

Município	% de indivíduos > 60 anos (2010)	% de domicílios com saneamento adequado (2010)	Índice de Gini (2003)	Mortalidade infantil/ 1000 nascidos vivos (média-2006-2010)	IDH (2010)	Leitos públicos/ 1000 hab (2009)	N de equipamentos de HMD /1000 hab (2009)
Mogi das Cruzes	10%	82%	0.43	13.4	0.78	0.98	0.15
Mogi Guaçu	12%	95%	0.39	9.9	0.77	0.31	0.00
Mogi Mirim	13%	93%	0.42	13.6	0.78	0.00	0.32
Monte Alto	15%	94%	0.39	9.0	0.77	0.00	0.00
Olímpia	15%	89%	0.44	9.5	0.77	0.00	0.00
Osasco	10%	90%	0.39	12.9	0.78	0.56	0.10
Ourinhos	13%	96%	0.44	8.5	0.78	0.00	0.60
Pariquera-Açú	13%	66%	0.41	15.9	0.74	16.43	2.28
Penápolis	15%	95%	0.45	13.3	0.76	0.00	0.00
Pindamonhangaba	10%	94%	0.41	15.4	0.77	0.00	0.18
Piracicaba	13%	97%	0.44	10.2	0.79	0.03	0.13
Praia Grande	12%	93%	0.44	17.3	0.75	0.00	0.00
Presidente Prudente	14%	97%	0.46	10.4	0.81	0.33	0.35
Rancharia	14%	89%	0.44	19.4	0.75	0.00	0.00
Ribeirão Pires	11%	84%	0.38	13.5	0.78	0.33	0.00
Ribeirão Preto	13%	98%	0.45	9.3	0.80	1.57	0.24
Rio Claro	13%	98%	0.41	13.9	0.76	0.00	0.00
Salto	11%	96%	0.4	10.9	0.78	0.00	0.00
Santa Barbara d'Oeste	11%	98%	0.38	10.2	0.78	0.00	0.11
Santa Fé do Sul	17%	94%	0.46	8.2	0.78	0.00	0.00
Santo André	14%	95%	0.38	12.8	0.82	0.73	0.14
Santos	19%	96%	0.47	14.7	0.84	0.87	0.26
São Bernardo	10%	92%	0.4	12.7	0.81	0.32	0.04
São Caetano do Sul	19%	100%	0.36	6.9	0.86	1.06	0.29
São Carlos	13%	96%	0.41	8.0	0.81	0.00	0.27

continua

Tabela 13 - Indicadores socioeconômicos, de qualidade e acesso aos serviços de saúde dos 105 municípios incluídos na análise. O ano base do cálculo do indicador está descrito entre parênteses (conclusão)

Município	% de indivíduos > 60 anos (2010)	% de domicílios com saneamento adequado (2010)	Índice de Gini (2003)	Mortalidade infantil/ 1000 nascidos vivos (média-2006-2010)	IDH (2010)	Leitos públicos/ 1000 hab (2009)	N de equipamentos de HMD /1000 hab (2009)
São João da Boa Vista	15%	94%	0.41	15.4	0.80	0.00	0.13
São José do Rio Pardo	14%	88%	0.42	11.5	0.77	0.00	0.02
São José do Rio Preto	14%	88%	0.47	9.9	0.79	0.06	0.24
São Joaquim da Barra	12%	97%	0.42	13.9	0.76	0.00	0.00
São José dos Campos	10%	93%	0.41	10.9	0.81	0.61	0.17
São Paulo	12%	93%	0.45	12.2	0.81	0.92	0.14
São Sebastião	8%	64%	0.44	12.1	0.77	1.11	0.30
São Vicente	11%	91%	0.46	19.8	0.77	0.19	0.15
Sertãozinho	10%	98%	0.45	12.7	0.76	0.00	0.22
Sorocaba	11%	98%	0.41	13.3	0.80	0.57	0.22
Sumaré	8%	94%	0.38	10.5	0.76	0.79	0.18
Suzano	9%	86%	0.4	0.0	0.70	0.00	0.00
Taboão da Serra	8%	94%	0.38	13.4	0.77	1.15	0.23
Taquaritinga	14%	94%	0.43	15.5	0.75	0.00	0.00
Taubaté	11%	95%	0.41	14.2	0.80	0.60	0.32
Tupã	17%	94%	0.45	16.0	0.77	0.00	0.33
Valinhos	12%	89%	0.4	11.1	0.82	0.00	0.02
Vinhedo	11%	92%	0.4	9.5	0.82	0.00	0.02
Votorantim	10%	94%	0.38	15.3	0.77	0.77	0.00
Votuporanga	15%	97%	0.44	17.0	0.79	0.00	0.87

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Sistema Estadual de Análise de Dados de São Paulo (SEADE). IDH- índice de desenvolvimento humano; HMD – hemodiálise; hab – habitantes.