

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E BIOMEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS APLICADAS À
FARMÁCIA

TÂNIA PEREIRA SALCI

Caracterização do uso de fluconazol em UTI adulto

Maringá
2011

TÂNIA PEREIRA SALCI

Caracterização do uso de fluconazol em UTI adulto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências Aplicadas à Farmácia do Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências Aplicadas à Farmácia.

Área de concentração: Biociências Aplicadas à Farmácia

Orientadora: Prof^a Dr^a Silvana Martins Caparroz-Assef

Co-Orientadora: Prof^a Dr^a Terezinha Inez Estivalet Svidzinski

Maringá
2011

FOLHA DE APROVAÇÃO

TÂNIA PEREIRA SALCI

Caracterização do uso de fluconazol em UTI adulto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências Aplicadas à Farmácia do Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências Aplicadas à Farmácia pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA

Prof^a Dr^a Silvana Martins Caparroz-Assef
Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Prof^o Dr^o Jorge Juarez Vieira Teixeira
Universidade Estadual de Maringá

Prof^a Dr^a Andréa Diniz
Universidade Estadual de Maringá

Prof^o Dr^o Sotero Serrate Mengue
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Aprovada em: 24/12/2011

Local de defesa: Sala, Bloco K68, campus da Universidade Estadual de Maringá.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha amada família, que sempre me incentivou no caminho dos estudos.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela presença constante em minha vida. A Fé em ti me faz mais forte.

À minha querida mãe por compartilhar comigo todos os momentos, obrigada por ser sempre presente. Ao meu pai (*in memoriam*), que apesar de não estar mais aqui, está presente em minhas lembranças, obrigada por me ensinar os valores da vida.

Aos meus queridos irmãos Ana e Marcos, pelo incentivo e apoio em todos os momentos. Também à minha irmã Cidinha, que além de ser uma de minhas maiores incentivadoras é meu grande exemplo.

Ao meu amor Carlos, por estar ao meu lado me apoiando, incentivando e ajudando. Obrigada por tornar mais fáceis esses momentos.

Aos meus cunhados Valdeir, Gisele e Oscimar pela torcida.

As minhas queridas e amadas sobrinhas Mônica, Camila e Maria Gabriela, cada qual do seu jeito colabora para o que nos tornamos.

À amiga Heloísa, que após anos de amizade está sempre presente, obrigada por compartilhar também as expectativas desse trabalho.

Aos colegas do mestrado, pessoas queridas que conheci nesse período.

Aos colegas Gisela e Cleverson por toda atenção, ajuda e disponibilidade.

Ao Fernando Seara, pela ajuda na coleta de dados.

A todas do Serviço de Prontuários do Paciente em especial à Vânia, pela disposição em ajudar e disponibilização dos dados.

A todos os professores do Programa de Pós Graduação em Biociências Aplicadas a Farmácia, pela oportunidade de aprendizado.

Ao professor Carlos Santos pelas horas de “orientação estatística”, obrigada pela paciência e o incentivo.

À Marina Gimenes, por ser além de colega, uma educadora nata, com a generosidade de ensinar e multiplicar conhecimentos.

À Professora Terezinha, por ter despertado em mim a paixão pela pesquisa.

À querida professora Silvana, por ser mais que uma orientadora, com sua amizade e carinho. Obrigada por confiar em mim! É um presente ser sua primeira mestranda.

A todos que de alguma maneira contribuiu para a realização desse trabalho e que esteve de alguma forma torcendo e confiando em mim. Muito obrigada!

EPÍGRAFE

“Penso que só há um caminho para a ciência ou para a filosofia: encontrar um problema, ver a sua beleza e apaixonar-se por ele; casar e viver feliz com ele até que a morte vos separe — a não ser que encontrem outro problema ainda mais fascinante, ou, evidentemente, a não ser que obtenham uma solução.”

Karl Popper

Caracterização do uso de fluconazol em UTI adulto

RESUMO

As infecções hospitalares (IH) constituem um grave problema de saúde pública. Nas últimas décadas a participação dos fungos na etiologia dessas infecções tem aumentado consideravelmente, sendo os mesmos responsáveis por aproximadamente 20% das infecções em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Indivíduos internados em UTI são frequentemente acometidos por infecções fúngicas, devido a múltiplos fatores que levam ao comprometimento dos mecanismos de defesa. As taxas de mortalidade em pacientes críticos acometidos por infecções fúngicas invasivas variam entre 40 e 70%. Os antimicrobianos, por sua vez, ocupam um papel importante no cuidado à saúde. No entanto, o uso inadequado dessas drogas gera graves consequências, como indução de resistência microbiana e efeitos terapêuticos indesejados. Na prática clínica contamos com um arsenal terapêutico antifúngico restrito. A demora no início de uma terapia antifúngica adequada em pacientes críticos tem impactos significativos nas taxas de morbidade e mortalidade. Além disso, a escolha do antifúngico apropriado, na dose e no tempo de tratamento adequado também são imprescindíveis para o sucesso terapêutico. Estudos mostram inadequação do uso de antifúngicos em até 89% dos casos, o que aumenta o tempo médio de permanência hospitalar elevando os custos da internação. Estudos de utilização de medicamentos contribuem para diagnosticar problemas relacionados ao uso dos mesmos. O método ATC/DDD é uma ferramenta que possibilita quantificar e comparar a utilização de medicamentos em diferentes instituições e até mesmo países, fornecendo informações para esclarecer quais são os pontos que merecem atenção da equipe de saúde para a implementação de melhorias nos serviços.

Palavras-chave: Unidade de Terapia Intensiva. Infecção hospitalar. Farmacoepidemiologia. Agentes antifúngicos. Fungos.

Fluconazole use characterization in adult ICU

ABSTRACT

Hospital-acquired infections (HAI) are a major public health problem. In the recent decades, the participation of fungi in the etiology of these infections has increased considerably, and they are responsible for nearly 20% of infections in intensive care units (ICU). ICU patients are often affected by fungal infections due to multiple factors that lead to impaired defense mechanisms. The mortality rates in critically ill patients suffering from invasive fungal infections range between 40 and 70%. Antibiotics, on the other hand, play an important role in health care. However, the inappropriate use of these drugs causes serious consequences, such as induction of microbial resistance and unwanted therapeutic effects. In clinical practice we have a limited antifungal arsenal. The delay in beginning an appropriate antifungal therapy in critically ill patients has a significant impact on morbidity and mortality. Furthermore, the choice of suitable antifungal, with an adequate dosage and time of treatment are essential for a successful treatment. Studies have shown the inadequate use of antifungal agents in up to 89% of cases, which increases the average length of hospital stay and the costs of hospitalization. Studies of drug utilization contribute to diagnose problems related to their usage. The ATC/DDD method is a tool that makes it possible to quantify and compare the use of drugs in different institutions and even countries, providing information to clarify what are the points that are worth noticing by the health team in order to improve its services.

Keywords: Intensive Care Unit. Cross infection. Pharmacoepidemiology. Antifungal Agents. Fungi.

Dissertação elaborada e formatada
conforme as normas das publicações
científicas: *Pharmacoepidemiology and
Drug Safety*

Disponível em:

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1099-1557/homepage/ForAuthors.html](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1099-1557/homepage/ForAuthors.html)

SUMÁRIO

1. CAPÍTULO I.....	10
1.1. EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES HOSPITALARES	10
1.2. ANTIFÚNGICOS E O USO RACIONAL.....	11
1.3. QUANTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO USO DE MEDICAMENTOS	14
1.4. JUSTIFICATIVA	15
1.5. OBJETIVOS.....	16
1.6. REFERÊNCIAS	16
2. CAPÍTULO II.....	21
2.1. Utilização de fluconazol em Unidade de Terapia Intensiva adulto de um hospital universitário, sul do Brasil.....	22
3. CAPÍTULO III	39
3.1. CONCLUSÕES	43
3.2. PERSPECTIVAS FUTURAS	44
3.3. REFERÊNCIAS	45

CAPÍTULO I

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES HOSPITALARES

As infecções hospitalares (IH) constituem um grave problema de saúde pública, tanto por sua abrangência quanto pelos elevados custos sociais e econômicos gerados para o controle e tratamento das mesmas¹. Embora os avanços científicos e tecnológicos tenham contribuído ao longo dos tempos, para uma maior qualidade das ações de saúde para a população, tem-se observado que problemas antigos, como o controle destas infecções ainda persistem². A ocorrência de IH em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) é 5 a 10 vezes maior quando comparada a pacientes internados em outros setores hospitalares³.

Nas últimas décadas a participação dos fungos na etiologia das IH tem aumentado consideravelmente^{4,5,6}, sendo os mesmos responsáveis por aproximadamente 20% das infecções em UTI⁷. Esta atual realidade do quadro epidemiológico das infecções é atribuída ao aumento na incidência de micoses oportunistas, observadas principalmente em hospedeiros cujos mecanismos de defesa estão comprometidos⁸. Indivíduos internados em UTI são frequentemente acometidos por infecções fúngicas devido ao tempo de hospitalização, gravidade da doença de base, múltiplas transfusões, colonização prévia pelo micro-organismo, uso de drogas antimicrobianas de amplo espectro e utilização de procedimentos invasivos, como instalação de catéteres, sondas e ventilação mecânica^{5,7}. Este novo panorama do quadro epidemiológico mostra que as infecções fúngicas, antes pouco descritas, merecem especial atenção dos profissionais e serviços de saúde, no que diz respeito ao seu controle e/ou tratamento^{4,6}.

Estudos revelam que entre os patógenos causadores de doenças fúngicas sistêmicas, o gênero *Candida* spp é responsável por 80% dessas infecções documentadas no ambiente hospitalar⁹, sendo uma das três principais causas de infecção hospitalar^{7,10}. *C. albicans* é o fungo mais frequentemente isolado, seguida por *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*^{11,12,13}. Além desses, existem outros agentes, como *Aspergillus* spp, *Cryptococcus* ssp, *Trichosporon* spp e *Fusarium* spp que, apesar da menor frequência, possuem grande relevância clínica pois em geral são de difícil tratamento^{13,14,15,16}.

As taxas de mortalidade em pacientes críticos acometidos por infecções fúngicas invasivas variam entre 40 e 70%^{17,18,19,20}. Hinrichsen²¹ relata que em candidemias, mesmo tratadas com antifúngicos, as taxas de mortalidade são de aproximadamente 61%. A dificuldade de diagnóstico precoce e tratamento apropriado, também é um fator agravante²².

França e colaboradores¹³ demonstraram que 32% das hemoculturas positivas para fungos coincidiram com o dia do óbito ou *post mortem* dos pacientes analisados, impossibilitando assim o tratamento correto no tempo adequado.

ANTIFÚNGICOS E O USO RACIONAL

É fato que os antimicrobianos ocupam um papel importante nos cuidados à saúde, sendo responsáveis pela mudança no quadro de mortalidade das doenças transmissíveis, aumento da expectativa de vida e erradicação de doenças²³, trazendo benefícios sociais e econômicos à população. No entanto, o uso inadequado dessas drogas gera graves consequências, como a indução de resistência microbiana e efeitos terapêuticos indesejados, acarretando elevação da morbi-mortalidade e dos custos à saúde^{24, 25, 26}.

Desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, em 1928, a medicina e a indústria farmacêutica viveram um importante avanço no tratamento e controle das doenças infecciosas. A partir desse momento muitos antimicrobianos foram desenvolvidos e comercializados em larga escala. No entanto a disponibilidade de antimicrobianos de amplo espectro e o emprego em doses não convencionais foram responsáveis pelo aparecimento de infecções causadas por micro-organismos antes incomuns. Fatores de risco relacionados ao paciente também contribuíram para a modificação da sensibilidade dos patógenos que causam infecção, entre eles, inclusive os fungos, aumentando a resistência dos mesmos^{27, 28, 29}.

Durante décadas, diferentes medidas têm sido adotadas para o controle da resistência dos micro-organismos e para o uso racional de antimicrobianos. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tornou obrigatória a apresentação da receita de controle especial para venda de antimicrobianos em farmácias e drogarias, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 44 publicada no Diário Oficial da União (DOU) em 28 de outubro de 2010. Essa resolução foi substituída pela RDC nº 20, de 5 de maio de 2011, que entre outras atualizações, inclui uma lista de 119 antimicrobianos, abrangendo todos os antibióticos com registro no país, com exceção dos que possuem uso hospitalar exclusivo³⁰.

Apesar de ser uma medida justificada pela tentativa de controle da resistência microbiana, a RDC 20 não restringe a utilização de antifúngicos, que continuam sendo comercializados livremente pelo mercado farmacêutico. Essa omissão deve ser corrigida, pois, a exemplo das bactérias, os fungos também estão desenvolvendo importante resistência^{31, 32, 33}, deixando de ser coadjuvantes, e passando a figurar entre os principais protagonistas das infecções hospitalares^{5, 6, 7}.

Diante desse cenário, a indústria farmacêutica tem buscado desenvolver antifúngicos com amplo espectro de ação e baixa toxicidade³⁴, uma vez que na prática clínica contamos com um arsenal terapêutico antifúngico restrito, eficácia limitada devido ao reduzido espectro de ação e elevada toxicidade³⁵.

Entre as principais classes terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento das infecções fúngicas sistêmicas estão os Poliênicos (Anfotericina B em sua forma convencional e formulações lipídicas); os Azóis (cetoconazol, fluconazol, itraconazol); os Triazólicos de segunda geração (voriconazol, posaconazol e ravuconazol); e as Equinocandinas (casposfungina, anidulafungina e micafungina)^{36,37}.

A Anfotericina B, derivada da nistatina, foi um dos primeiros antifúngicos desenvolvidos e continua até hoje como opção terapêutica. Embora seu uso esteja associado à nefrotoxicidade induzida, ainda é indicada devido o baixo custo e efetividade de ação contra fungos resistentes³⁸. Como alternativa para redução dos efeitos adversos da anfotericina B, foram desenvolvidas as formulações lipídicas que, em razão da maior lipossolubilidade e menor afinidade pelas células renais, são menos tóxicas, no entanto possuem custo elevado^{39, 40, 41}.

A partir da década de 1970 foram desenvolvidos os azólicos, cujo principal representante, o fluconazol, foi descrito pela primeira vez por Richardson e colaboradores⁴² em 1985. Poucos anos após o início de seu uso clínico tornou-se o antifúngico mais prescrito, sendo responsável pela quase totalidade das prescrições de antifúngicos em UTI⁴³. Mesmo com o desenvolvimento de novas moléculas, o fluconazol permanece como o antifúngico mais usado^{20, 44, 45} devido suas propriedades terapêuticas, e farmacocinéticas, baixa toxicidade e custo reduzido, quando comparado aos demais antifúngicos disponíveis⁴⁶.

Após o ano 2000, novos antifúngicos foram comercializados. O voriconazol, primeiro triazólico de segunda geração, é uma importante alternativa para o tratamento de espécies de *Candida* resistentes⁴⁷, embora possa haver o desenvolvimento de resistência cruzada com o fluconazol⁴⁸. As equinocandinas representam um importante avanço na terapêutica antifúngica³⁶, atuando como drogas seletivas à parede celular fúngica, o que as tornam relativamente seguras quanto aos efeitos adversos em humanos. Entretanto, assim como as formulações lipídicas da anfotericina B, o alto custo tem limitado sua utilização⁴⁹.

Os antifúngicos podem ser prescritos sob quatro circunstâncias:

a) Terapêutica: baseado em diagnóstico microbiológico laboratorial comprovado por cultura.

b) Profilática: compreende o uso do medicamento em pacientes sem sinais ou sintomas de infecção, mas que apresentam risco potencial em desenvolvê-la. Se todos os fatores de risco forem considerados, todos os pacientes internados em UTI são candidatos à profilaxia antifúngica, no entanto a avaliação dos riscos deve ser validada para recomendações concretas de sua utilização⁵⁰.

c) Empírica: utilizado em pacientes sintomáticos, em uso de antibioticoterapia e com exposição a múltiplos fatores de risco. É recomendada nos casos em que o paciente não possui exame positivo para fungos, mas apresenta sinais e sintomas de infecção, mesmo em vigência de antibioticoterapia de amplo espectro. Golan⁵¹ relata que a utilização empírica de antifúngicos em pacientes internados em UTI reduz a mortalidade, e nestas circunstâncias o fluconazol é a opção mais efetiva, por diminuir a mortalidade e ser de baixo custo.

d) Pré-emptiva: pacientes com múltiplos fatores de risco para desenvolver infecção e evidência de colonização por *Candida* sp. A terapia pré-emptiva é recomendada, pois a colonização por *Candida* sp. é um forte preditor para desenvolvimento de candidíase invasiva⁵². Como praticamente todos os pacientes internados em UTI são submetidos a antibioticoterapia de amplo espectro, há predisposição para o desenvolvimento da infecção fúngica nesses pacientes com colonização prévia⁵³. A partir da implementação da terapia pré-emptiva foram reduzidos os casos de candidíase invasiva e de transmissão endógena, diminuindo a incidência de infecção⁵⁴. No entanto a opção pelo tratamento pré-emptivo deve ser fundamentada em estratégias efetivas para a identificação dos riscos relativos dos pacientes⁵⁵.

A demora no início da terapia antifúngica adequada em pacientes críticos tem impactos significativos nas taxas de morbidade e mortalidade^{56, 57}. Cada hora de atraso para início da terapia adequada é associada à redução média de 7,6% da sobrevivência do paciente⁵⁸. O início imediato do tratamento adequado pode reduzir a mortalidade por infecções fúngicas invasivas⁵⁹, ficando evidente a importância do diagnóstico precoce. No entanto não é fácil identificar a necessidade da terapia antifúngica. Para Álvarez-Lerma e colaboradores⁴⁴, em apenas 21,1% dos casos em uso de antifúngicos havia infecção provada. Da mesma forma, estudo conduzido por Camargo e Colombo⁶⁰ mostrou que apenas 16% das prescrições de antifúngicos foram terapêuticas, e que provavelmente estes resultados são produtos da dificuldade de se estabelecer um diagnóstico precoce.

Além do início imediato da terapia, a escolha do antifúngico apropriado, na dose e no tempo de tratamento adequado também são imprescindíveis para o sucesso terapêutico^{27, 61}. Natsh e colaboradores²⁷ mostraram que o principal problema com o uso do fluconazol estava

relacionado à posologia, com a utilização de dose e duração do tratamento inferior ao recomendado. De modo semelhante Garey⁶² demonstrou que após a identificação de infecção por *Candida*, 47% dos pacientes receberam terapia inadequada, principalmente com relação à dose e escolha do antifúngico. Além disso, alguns autores identificaram inadequação do uso de antifúngicos em até 89% dos casos de infecção, o que aumenta o tempo médio de permanência hospitalar, elevando os custos da internação^{25, 26}.

Estes resultados mostram que em determinados casos o uso de antifúngicos não se enquadra no conceito ideal de uso racional de medicamentos, o qual, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), compreende a adequação desses com as condições clínicas do paciente, em doses que satisfaçam suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo⁶³.

Além de inadequado, o uso de antifúngicos é oneroso, pois, apesar do limitado número de drogas disponíveis, estão entre os medicamentos que mais aumentam os custos hospitalares. Domiciano⁶⁴ relata que 34% dos gastos com antimicrobianos estão relacionados à aquisição de antifúngicos. Paralelamente Swoboda e colaboradores⁶⁵, afirmam que o uso irracional, sem controle ou não direcionado por protocolos bem elaborados, pode elevar os gastos mensais com esses agentes em até 50%.

QUANTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO USO DE MEDICAMENTOS

Com a finalidade de desenvolver um método de classificação de drogas que tornasse possível a comparação do uso das mesmas, em diferentes países, farmacêuticos e pesquisadores do *Norwegian Medical Depot* em colaboração com pesquisadores suecos e norte irlandeses desenvolveram o Sistema de Classificação de Drogas denominado ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose*).

O uso desse sistema foi aprovado em 1982 pela *World Health Organization* (WHO). Em 1996 foi adotado internacionalmente⁶⁶ e até hoje é uma importante ferramenta para estudos de utilização de medicamentos. Estudos de utilização de medicamentos permitem detectar possíveis inadequações de uso de medicamentos, o que possibilita intervenções adequadas quando necessário⁶⁷.

O Sistema de classificação ATC/DDD tornou-se padrão ouro internacional como unidade de medida de utilização de medicamentos, porém, deve-se considerar que esta classificação não é uma recomendação de uso clínico, por não conter julgamentos sobre a eficácia das drogas⁶⁸.

A classificação ATC permite a divisão das substâncias ativas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema que atuam e suas propriedades terapêuticas, químicas e farmacológicas⁶⁹. O código ATC é composto por cinco níveis. O fluconazol, por exemplo, é classificado em: primeiro nível (J) anti-infecciosos para uso sistêmico (grupo anatómico principal); no segundo e terceiro níveis (J02A) antimicóticos para uso sistêmico (subgrupo terapêutico), no quarto nível (J02AC) derivado triazólico (subgrupo químico) e finalmente no quinto e último nível (J02AC01) como a substância química - fluconazol. (adaptado do whocc⁶⁸). O segundo, terceiro e quarto níveis podem identificar subgrupos farmacológicos quando são considerados mais adequados do que os subgrupos terapêuticos ou químicos.

A DDD corresponde à dose de manutenção média diária de um medicamento usado para a sua principal indicação em adultos, sendo atribuída somente a medicamentos que já possuem um código ATC. Ressalta-se que essa unidade técnica de medida não reflete necessariamente a dose diária recomendada ou prescrita. O *International Working Group for Drug Statistics Methodology* pode rever uma DDD sempre que forem necessárias mudanças nas dosagens, as quais devem ser mínimas para não tornar desvantajoso o uso do método para estudos em longo prazo.

JUSTIFICATIVA

O aumento da frequência das infecções fúngicas faz parte da problemática atual na prática hospitalar mundial, além disso, o tratamento destas infecções é difícil e o uso de antifúngicos ainda é pouco conhecido e padronizado. Embora haja concordância entre os profissionais da saúde sobre a necessidade do uso racional dos antifúngicos, parecem existir dificuldades em estabelecer um padrão para o uso efetivo dos mesmos^{25, 26}.

Apesar da importância da adesão às diretrizes que orientam a prescrição dos antifúngicos para otimizar a terapêutica, controlar a resistência dos micro-organismos, reduzir o número de eventos adversos e os custos à saúde, até onde sabemos, a literatura científica ainda parece ser carente de estudos que abordam esse assunto.

Independente da qualidade do serviço de saúde prestado é provável que ocorram erros relacionados ao uso de medicamentos. Sendo assim, uma entre as estratégias possíveis para corrigir problemas derivados do uso inadequado de medicamentos, é dimensioná-los. A partir desta estratégia torna-se possível avaliar as medidas prementes e destinadas a fomentar o uso racional, possibilitando discussões e por que não mudanças que se verifiquem necessárias⁷⁰.

Entre os principais métodos recomendados para esse fim, estão os estudos de utilização de medicamentos que constituem importantes ferramentas de racionalização,

possibilitando o fornecimento de informações a fim de esclarecer quais são os pontos que merecem atenção da equipe de saúde para a implementação de melhorias nos serviços (Melo, 2006).

As pesquisas destinadas a descrições e comparações de consumo de medicamentos em hospitais podem contribuir nesse contexto. É de grande importância conhecer o padrão de utilização dos antifúngicos nas UTIs, a fim de equacionar o consumo dos medicamentos e conhecer as principais características dos pacientes submetidos a eles. Este processo pode proporcionar um maior controle sobre o desenvolvimento da resistência, reduzindo as taxas de permanência, mortalidade e custos à saúde.

O conhecimento desses aspectos poderá subsidiar a elaboração de medidas de utilização, bem como contribuir para a reorientação das estratégias para controle desses agentes, com a finalidade de identificar áreas de intervenção educativa, para melhorar a qualidade da terapêutica na prática hospitalar, especialmente em UTIs.

OBJETIVOS

Caracterizar o padrão e a temporalidade do uso do fluconazol em UTI-Adulto de um hospital Universitário da região sul do Brasil.

REFERÊNCIAS

- 1- Monreal MTFD, Gomes LO, Cardoso TFM, Nunes CA, Silva ILS, Domingues EA. Avaliação dos Indicadores de Uso Racional de Medicamentos em prescrições de Antimicrobianos em um Hospital Universitário do Brasil. *Lat Am J Pharm* 2009; **28**(3): 421-426.
- 2- Oliveira R, Maruyama SAT. [Control of hospital infection: description and paper of the state]. *Rev Eletr Enf* 2008; **10**(3):775-783.
- 3- Vallés J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009; **23**(3):557-569.
- 4- De Pauw BE. Increasing fungal infections in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006; **7** Suppl 2:S93-96.
- 5- Murdoch DR. Microbiological patterns in sepsis: what happened in the last 20 years? *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009; **34** Suppl 4:S5-8.
- 6- Gullo A. Invasive fungal infections: the challenge continues. *Drugs* 2009; **69** Suppl 1:65-73.
- 7- Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; **302**(21):2323-2329.

- 8- Colombo AL. Diagnóstico de doenças fúngicas oportunistas: o grande desafio para centros médicos de atendimento terciário. *Prática Hospitalar* 2007; **52**: 50-55.
- 9- Colombo AL, Guimarães T. [Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2003; **36**(5):599-607.
- 10- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; **39**(3):309-317.
- 11- Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005; **9**(5):411-418.
- 12- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. *J Clin Microbiol.* 2006; **44**(8):2816-2823.
- 13- França JCB, Ribeiro CEL, Queiroz-Telles F de. [Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2008; **41**(1):23-28.
- 14- Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood.* 1997; **90**(3):999-1008.
- 15- Grow WB, Moreb JS, Roque D, et al. Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant.* 2002; **29**(1):15-19.
- 16- Olivares R, Alfaro J, Díaz MC, Thompson L. [Disseminated fusariosis by *Fusarium oxysporum* in an adult patient with acute myeloid leukemia and severe febrile neutropenia]. *Rev Chilena Infectol.* 2005; **22**(4):356-360.
- 17- Colombo A L, Guimarães T, Silva LRBF et al. Prospective Observational Study of Candidemia in São Paulo, Brazil: Incidence Rate, Epidemiology, and Predictors of Mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**(5): 570-576.
- 18- Gurguí M, Cuenca-Estrella M. [Current status of invasive fungal infections. New diagnostic techniques and antifungal agents]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2008; **26** Suppl 14:1-6.
- 19- Yap HY, Kwok KM, Gomersall CD, et al. Epidemiology and outcome of *Candida* bloodstream infection in an intensive care unit in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2009; **15**(4):255-261.
- 20- Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit. Care Med.* 2011; **39**(4):665-670.
- 21- Hinrichsen SL, Falcão E, Vilella TAS, et al. [Candidemia in a tertiary hospital in northeastern Brazil]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2008; **41**(4):394-398.
- 22- Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2011; **25**(1):201-225.
- 23- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não-transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e

- assistência/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, 2008. 72p. - (Série B. Textos Básicos de Atenção à Saúde) (Série Pactos pela Saúde 2006; v.8).
- 24- Depont F, Vargas F, Dutronc H, et al. Drug-drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;**16**(11):1227-1233.
- 25- Arnold HM, Micek ST, Shorr AF, et al. Hospital resource utilization and costs of inappropriate treatment of candidemia. *Pharmacotherapy.* 2010; **30**(4):361-368.
- 26- Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2010;**10**:150.
- 27- Natsch S, Steeghs MH, Hekster YA, et al. Use of fluconazole in daily practice: still room for improvement. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; **48**(2):303-310.
- 28- de With K, Steib-Bauert M, Knoth H, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. *BMC Clin Pharmacol.* 2005; **5**(1):1.
- 29- Fagundes-Júnior AAP, Carvalho RT, Focaccia R, et al. [Trichosporon Asahii an Emerging Etiologic Agent of Fungal Infection and Colonization in Heart Failure Patients in Intensive Care Unit. Case Report and Literature Review]. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2008; **20**(1): 106-109.
- 30- Diário Oficial da União (D.O.U.) 9 de maio de 2011; Nº 87, p39-40.
- 31- Lopez J, Pernot C, Aho S, et al. Decrease in Candida albicans strains with reduced susceptibility to fluconazole following changes in prescribing policies. *J. Hosp. Infect.* 2001; **48**(2):122-128.
- 32- Mellado E, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. [Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in filamentous fungi]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2002; **20**(10):523-529; quiz 530, 539.
- 33- Lee I, Fishman NO, Zaoutis TE, et al. Risk factors for fluconazole-resistant Candida glabrata bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2009; **169**(4):379-383.
- 34- Telles, FQ. Triazólicos de Segunda Geração: Avanços na Terapêutica Antifúngica. *Prática Hospitalar* 2003. (accessed 09 november 2011).
- 35- Moretti, ML. A importância crescente das infecções fúngicas. *Rev Panam Infect* 2007; **9**(2):8-9.
- 36- Chen SCA, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med. J. Aust.* 2007; **187**(7):404-409.
- 37- Chowdhry R, Marshall WL. Antifungal therapies in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2008; **23**(3):151-158.
- 38- Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2001; **32**(5):686-693.
- 39- Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; **49** Suppl 1:37-41.
- 40- Dora CL, Souza LC. Novas formas comerciais de anfotericina B. *Rev Ciênc Méd* 2005; **14**(2): 187-197.
- 41- Filippin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; **42**(2): 167-194.

- 42- Richardson K, Brammer KW, Marriott MS, Troke PF. Activity of UK-49,858, a bis-triazole derivative, against experimental infections with *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985; **27**(5):832-835.
- 43- Gleason TG, May AK, Caparelli D, Farr BM, Sawyer RG. Emerging Evidence of Selection of Fluconazole-Tolerant Fungi in Surgical Intensive Care Units. *Arch Surg* 1997; **132**(11):1197-1202.
- 44- Alvarez-Lerma F, Palomar M, León C, et al. [Indications for antifungal treatment in intensive care unit patients]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2004; **22**(5):279-285.
- 45- Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, Heininger A. Antifungal use in intensive care units. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; **60**(3):619-624.
- 46- de Bellis P, Bonfiglio M, Gerbi G, et al. High-dose fluconazole therapy in Intensive Care Unit. *Minerva Anestesiol.* 2003; **69**(3):145-152, 153-157.
- 47- Donnelly JP, De Pauw BE. Voriconazole-a new therapeutic agent with an extended spectrum of antifungal activity. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; **10** Suppl 1:107-117.
- 48- Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, et al. Clinical Significance of Azole Antifungal Drug Cross-Resistance in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol.* 2006; **44**(5):1740-1743.
- 49- Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003; **362**(9390):1142-1151.
- 50- Lam SW, Eschenauer GA, Carver PL. Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2009; **37**(5):1580-1593.
- 51- Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-*Candida* therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.* 2005; **143**(12):857-869.
- 52- Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann. Surg.* 1994; **220**(6):751-758.
- 53- Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2005; **31**(3):393-400.
- 54- Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit. Care Med.* 2004; **32**(12):2443-2449.
- 55- Lepak A, Andes D. Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2011; **27**(1):123-147.
- 56- Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin. Infect. Dis.* 2006; **43**(1):25-31.
- 57- Lam SW, Eschenauer GA, Carver PL. Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2009; **37**(5):1580-1593.
- 58- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; **34**(6):1589-1596.
- 59- Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; **25**(7):419-425.

- 60- Colombo AL. Considerações sobre o uso de antifúngicos em UTI. Encontro de Especialistas – Infecções em Pacientes críticos. 2009; p.4-9, Salvador, BA.
- 61- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; **48**(5):503-535.
- 62- Garey KW, Pai MP, Suda KJ, et al. Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; **16**(8):919-927.
- 63- World Health Organization (WHO). The rational use of drugs: report of the conference of experts. Nairobi 1985 Jul 25-29. Geneva: WHO; 1987.
- 64- Domiciano MA. Estudo sobre consumo de antimicrobianos em um hospital de atenção terciária utilizando a DDD. In: Besen ZGS. Análise do padrão de consumo dos antimicrobianos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no período de 2000 a 2006. Dissertação. Universidade Federal de Santa Catarina. 2008.
- 65- Swoboda S, Lichtenstern C, Ober MC, et al. Implementation of practice guidelines for antifungal therapy in a surgical intensive care unit and its impact on use and costs. *Chemotherapy.* 2009; **55**(6):418-424.
- 66- Norwegian Institute of Public Health (NIPH). <http://goo.gl/MskKB> (accessed 01 october 2011).
- 67- Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; **42**(4):475-485.
- 68- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2010. Oslo, 2009.
- 69- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo. ATC/DDD index 2010. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed 2010).
- 70- Holloway K, Green T. Drug and therapeutics committees: a practical guide. Geneva (Switzerland) WHO; 2003. <http://www.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s4882e/s4882e.pdf> (accessed 15 march 2010).

CAPÍTULO II

Artigo: “Utilização de fluconazol em Unidade de Terapia Intensiva adulto de um hospital universitário, sul do Brasil”

Utilização de fluconazol em Unidade de Terapia Intensiva adulto de um hospital universitário, sul do Brasil

RESUMO

Objetivo: Caracterizar o padrão e a temporalidade do uso do fluconazol em UTI-Adulto de um hospital Universitário da região sul do Brasil.

Métodos: Estudo retrospectivo observacional, realizado em UTI adulto de um hospital universitário no período de 2007 a 2010. Foi utilizada a ferramenta ATC/DDD para avaliar a representatividade dos antifúngicos frente aos demais antimicrobianos. A caracterização do padrão de consumo do fluconazol foi descrita a partir da análise dos prontuários de todos os pacientes que receberam esse antifúngico.

Resultados: Os antifúngicos estiveram entre as classes antimicrobianas mais consumidas. O fluconazol representou 66,5% do consumo entre os antifúngicos. Todos os pacientes apresentaram importantes fatores de risco para desenvolvimento de infecções fúngicas. Em 42,6% dos pacientes, o uso do fluconazol foi empírico e em 51,4% terapêutico. Um problema identificado foi a administração em intervalos posológicos inferiores ao recomendado (51,1%). A utilização de fluconazol em doses a partir de 400mg/dia foi relacionada a uma maior sobrevivência. A urina foi o material biológico que forneceu o maior número de culturas positivas com identificação microbiológica de leveduras ou visualização de estruturas fúngicas (71,9%). O gênero *Candida* foi o único identificado, entre essas *C. albicans* foi a espécie mais prevalente (31,3%). Também houve um considerável isolamento de *C. não-albicans* (32,8%) e em 35,9% das amostras foram visualizadas estruturas fúngicas.

Conclusões: Nossos resultados mostraram que o fluconazol teve um consumo elevado na UTI-a do HUM, quando comparado a outros antifúngicos e até mesmo a outros antibacterianos.

Palavras-chave: Unidade de Terapia Intensiva, farmacoepidemiologia, infecção hospitalar, utilização de drogas (drug utilization), agentes antifúngicos, fluconazol.

INTRODUÇÃO

A ocorrência de infecção hospitalar em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) é 5 a 10 vezes maior quando comparada a pacientes internados em outros setores hospitalares¹. Aproximadamente 51% dos indivíduos internados em UTI apresentam algum tipo de infecção, sendo os fungos os agentes responsáveis por aproximadamente 20% dessas². Esse novo panorama do quadro epidemiológico mostra que as infecções fúngicas, antes pouco descritas, merecem especial atenção dos profissionais e serviços de saúde quanto ao controle e/ou tratamento^{3,4,5}. As taxas de mortalidade em pacientes críticos acometidos por infecções fúngicas invasivas variam entre 40 e 70%^{6,7,8,9}.

Uma situação a ser considerada é que os antifúngicos, diferente dos antibacterianos, compõem um arsenal terapêutico restrito. O fluconazol, entre os antifúngicos disponíveis, é o que apresenta maior tolerabilidade e efetividade contra várias espécies de leveduras. Suas propriedades farmacocinéticas são favoráveis, com excelente biodisponibilidade, meia vida de 27 a 34 horas, boa penetração nos tecidos e baixa toxicidade, além de representar um menor custo quando comparado às demais opções^{10,11,12,13}. Estas propriedades tornam o fluconazol o antifúngico mais utilizado nas UTIs.

Estudos de utilização de medicamentos constituem importantes ferramentas de racionalização, possibilitando o fornecimento de informações para esclarecer quais são os pontos que merecem atenção da equipe de saúde para a implementação de melhorias nos serviços¹⁴. Estudos que descrevam o perfil de utilização do fluconazol em UTIs não foram encontrados, havendo, portanto, a necessidade de serem realizadas pesquisas que estabeleçam um diagnóstico sobre a utilização deste antifúngico.

Considerando a preocupação mundial a respeito da resistência bacteriana¹⁵, diversos são os estudos envolvendo avaliação do consumo hospitalar de antibacterianos^{16,17,18,19,20} e correlação de sua utilização com o isolamento de bactérias resistentes^{21,22}. Os fungos, a exemplo das bactérias, vêm desenvolvendo importantes resistências^{23,24,25} e estão entre os principais protagonistas das infecções hospitalares^{2,4,5}.

As drásticas consequências das infecções fúngicas podem ser amenizadas com diagnóstico precoce e uso adequado dos antifúngicos. Muitos estudos são elaborados no sentido de servirem de base no direcionamento de condutas para auxiliar os prescritores no momento de decisões clínicas e como manuais práticos para terapêutica antifúngica^{13,26,27,28,29,30}. Discutir a necessidade de iniciar precocemente uma terapia seja ela baseada em diagnóstico positivo ou em fatores de risco para desenvolver uma infecção fúngica é de alta relevância para a clínica médica. Tão importante quanto as publicações científicas as

observações de como essas evidências são empregadas na prática das diferentes realidades institucionais. O estudo teve como objetivo caracterizar o padrão e a temporalidade do uso de fluconazol em Unidade de Terapia Intensiva adulto.

MÉTODO

Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, de base secundária, desenvolvido no período de 2007 a 2010.

Local de Estudo

O estudo foi realizado em um Hospital Universitário de Maringá (HUM) localizado no sul do Brasil. Esse hospital é referência para o atendimento de média e alta complexidade para 30 cidades que compreendem a 15ª Regional de Saúde do Estado do Paraná³¹, com população estimada em 733.404 habitantes³². Caracteriza-se como instituição de carácter público e hospital escola, com 123 leitos documentados, dos quais 8 são destinados a Unidade de Terapia Intensiva-adulto (UTI-a), foco desse estudo. Em média, 230 pacientes são internados por ano na UTI-a, com taxa de ocupação hospitalar de aproximadamente 97%.

O hospital possui um Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) que além de outros profissionais conta com dois médicos infectologistas responsáveis por avaliar as prescrições de antimicrobianos e dar suporte à equipe médica quando solicitados. A equipe do SCIH juntamente com farmacêuticos da instituição elaboraram uma relação de antimicrobianos que é submetida ao controle interno. A partir disso, para que esses medicamentos sejam dispensados pela farmácia é necessário o preenchimento de uma “justificativa de uso” e posterior avaliação da conduta pelo médico infectologista que poderá fazer interferências nessa prescrição. Dentre os medicamentos que compõem essa lista está o fluconazol.

Consumo de antimicrobianos

Foi realizado um levantamento, nos registros de consumo do Serviço de Farmácia Hospitalar para quantificar e analisar a representatividade dos antifúngicos frente aos demais antimicrobianos. Foram considerados os anti-infecciosos de uso sistêmico dispensados para UTI-a do HU e definidos como antibacterianos (J01) e antifúngicos (J02) segundo o sistema de classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Foram calculadas as densidades de consumo desses medicamentos a partir de suas respectivas DDDs (*Defined Daily Dose*), que é

a dose de manutenção média por dia para uma droga usada para sua principal indicação em adultos. Essa unidade de medida permite calcular uma estimativa aproximada de consumo, independente do preço e dose³³. Para obter o número de DDD₁₀₀₀, a quantidade em gramas de cada antimicrobiano dispensado anualmente foi dividida pela respectiva DDD e pelo número de pacientes-dia, o total foi multiplicado por 1000:

$$\text{DDD}_{1000} = \left(\frac{\text{Antimicrobiano consumido (g) / DDD}}{\text{Pacientes-dia}} \right) \times 1000$$

Epidemiologia das Infecções Hospitalares na UTI-a

As informações referentes à participação dos fungos nas infecções hospitalares da UTI-a, no período de 2007 a 2010, foram obtidas dos registros da SCIH.

Pacientes

Foram incluídos no estudo todos os pacientes internados na UTI-a submetidos a um ou mais episódios de tratamento com o fluconazol endovenoso (EV), e internados na UTI-a entre os anos de 2007 a 2010. Para estabelecer as características desses indivíduos, foram coletadas informações demográficas (idade e sexo); clínicas (cirurgias, outros procedimentos invasivos e co-morbidades); assim como o tempo de permanência na UTI, uso de antibacterianos, resultados de exames microbiológicos e desfecho do paciente.

Episódios de tratamento

Com relação à utilização do fluconazol, foram coletados dados referentes ao tempo de uso, dose e intervalo posológico. Um episódio de tratamento foi definido como o uso do fluconazol até a alteração posológica (dose e/ou intervalo de administração) ou a sua interrupção. Os dados foram coletados desde a admissão na UTI-a até a alta do setor ou óbito. As indicações terapêuticas não foram avaliadas, não havendo julgamento quanto à adequação ou não ao tratamento.

Com relação à forma de utilização do fluconazol, foi considerado uso terapêutico quando havia um ou mais exames microbiológicos positivos: cultura para leveduras ou observação de estruturas fúngicas (hifas, pseudo-hifas, leveduras) em exame direto, independente do material biológico analisado. Os tratamentos iniciados sem exames microbiológicos positivos foram considerados como uso empírico. Não houve diferenciação

entre o uso empírico ou profilático, uma vez que essas informações não estavam descritas nos prontuários.

Análise Estatística

Estatística descritiva, incluindo médias e coeficiente de variação. As causas de mortalidade e sobrevivência foram avaliadas usando curvas de Kaplan Meier. Essas análises foram feitas utilizando o *software* R de domínio público.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (Parecer nº277/2010).

RESULTADOS

Consumo de antimicrobianos

A densidade média de consumo dos antimicrobianos no período de 2007 a 2010 foi de 2195,8 DDD₁₀₀₀, havendo uma pequena variação (coeficiente de variação (cv) 5,5%). Nesse período foram usados 42 diferentes antimicrobianos sistêmicos, agrupados em 17 classes terapêuticas. Em 2007, os antifúngicos representaram a quarta classe de antimicrobianos mais consumida (225,3 DDD₁₀₀₀) e nos anos de 2008 e 2009 a terceira (301,6 DDD₁₀₀₀ e 319,0 DDD₁₀₀₀, respectivamente). Contudo seu consumo foi reduzido em 31% em 2010 (154,8 DDD₁₀₀₀), comparado ao ano anterior (Figura 1). Da mesma forma, os fungos tiveram uma importante participação na epidemiologia das IHS na UTI-a (2007 (29); 2008 (16); 2009 (20) e em 2010 (15)) (Figura 2).

Durante o período de estudo, o fluconazol (EV) foi, entre os antifúngicos, o mais consumido (2007 (125,9 DDD₁₀₀₀); 2008 (198,9 DDD₁₀₀₀); 2009 (226,7 DDD₁₀₀₀); 2010 (114,5 DDD₁₀₀₀); média: 166,5), correspondendo a 66,5% do total de antifúngicos dispensados. A anfotericina foi o segundo (26,7%) e o fluconazol oral o terceiro (5,6%). O voriconazol, itraconazol e cetoconazol, todos para administração oral, representaram apenas 1,2% do consumo, sendo usados de forma esporádica.

Pacientes

No total, 919 pacientes foram internados na UTI-a do HUM entre os anos de 2007 a 2010. Desses, 132 pacientes receberam terapia antifúngica sistêmica. O número de pacientes que compuseram a amostra do estudo foi 103, correspondente aos que receberam fluconazol (EV).

Quando relacionamos fatores de risco às variáveis de desfecho, observamos que 64,1% (66/103) dos pacientes eram do sexo masculino, e independente do sexo a mortalidade foi de aproximadamente 50%. A média de idade dos pacientes que foram a óbito (58,0; cv: 27,0%) foi maior quando comparada aos pacientes que sobreviveram (46,4; cv: 37,2%). Em 34,9% (36/103) dos pacientes a nutrição parenteral total (NPT) foi utilizada. Procedimentos cirúrgicos foram realizados em 55,3% (57/103) dos pacientes e 42,1% (24/57) desses não sobreviveram. Alguns pacientes apresentaram uma ou mais co-morbidades e as mais prevalentes foram problemas renais, cardiovasculares e diabetes. Enfermidades respiratórias, etilismo, tabagismo, SIDA (Síndrome da imunodeficiência adquirida), doença hepática e obesidade também foram observados nos pacientes que utilizaram fluconazol (Tabela 1).

Além disso, todos os pacientes foram submetidos à terapia prévia com antimicrobianos, catéter vesical de demora, catéter venoso central e ventilação mecânica.

Episódios de tratamento com fluconazol

Dos 103 pacientes selecionados, 77 foram submetidos a um único episódio de tratamento durante o internamento, 19 a dois episódios e seis pacientes receberam três episódios, resultando em 135 episódios de tratamento.

Os episódios de tratamento foram divididos em terapêutico ou empírico de acordo com os exames microbiológicos realizados no início da terapia. Os resultados mostraram que 45,2% (61/135) das terapias foram iniciadas de forma empírica e 54,8% (74/135) de forma terapêutica.

Na avaliação dos episódios de tratamento empírico, 42,6% (26/61) foram relacionados a não sobrevivência e 57,4% (35/61) a sobrevivência. Após o início do tratamento empírico, em 12 episódios foram identificados exames microbiológicos positivos para fungos ou estruturas fúngicas, justificando o tratamento empírico. Nos demais episódios (49) não houve confirmação microbiológica.

Nos episódios de tratamento terapêutico 51,4% (38/74) foram relacionados a não sobrevivência e 48,6% (36/74) relacionados à sobrevivência. O uso terapêutico do fluconazol foi identificado em 55 pacientes que apresentaram exame microbiológico positivo, mostrando que para alguns pacientes mais de um episódio de tratamento foi estabelecido.

A figura 3 representa a curva de sobrevivência dos pacientes submetidos ao tratamento empírico e terapêutico e mostra que pacientes tratados a partir da identificação fúngica têm uma maior sobrevivência (aproximadamente 60%) quando comparados aos indivíduos tratados de forma empírica (aproximadamente 50%).

Com relação à dose utilizada, foram identificados 45 episódios de tratamento com 200 mg/dia, 78 com 400 mg/dia e 12 com 800 mg/dia. Todas as 45 terapias de 200mg/dia foram administradas a cada 24 horas. As terapias com 400 mg/dia apresentaram intervalos posológicos variados, sendo 73,1% (57/78) administradas de 12/12 horas e somente 26,9% (21/78) administradas no intervalo posológico adequado, ou seja, a cada 24 horas. Houve um menor número de terapias com 800 mg/dia e em 100% desses episódios de tratamento a administração foi feita a cada 12 horas (Figura 4).

A relação da dose diária utilizada no decorrer do tratamento com a sobrevivência dos pacientes (Figura 5) mostra que em pacientes submetidos a doses diárias de 800mg/dia a taxa de sobrevivência é de 100%, enquanto os pacientes submetidos à terapia de 200mg/dia têm menor probabilidade de sobrevivência (<40%).

Epidemiologia das infecções

As infecções relacionadas aos exames positivos dos 55 pacientes que receberam tratamento terapêutico estão descritas na tabela 2. Dos 48 pacientes que tiveram apenas um exame positivo para fungos ou estruturas fúngicas, cinco apresentaram dois exames positivos e dois tiveram três exames positivos. Um total de 64 exames positivos para fungos ou estruturas fúngicas foram identificados previamente ao início da terapia com fluconazol.

A urina foi o material biológico com maior identificação microbiológica (71,9% ou 46/64), as fungemias corresponderam a 7,8% (5/64) dos isolados e 20,3% (13/64) dos exames positivos foram obtidos de outros sítios infecciosos (tubo orotraqueal, derme, ponta de catéter e ferida operatória).

Em 35,9% (23/64) dos exames não houve identificação completa do fungo, tendo como resultado, até o início da terapia, a presença de estruturas fúngicas. Todos os fungos identificados foram da espécie *Candida*. *C. albicans* foi o agente responsável por 31,2% dos exames positivos, seguida por *C. glabrata* (18,7%), *C. tropicalis* (9,4%) e *C. parapsilosis* (4,8%). Estes resultados mostram uma efetiva participação das espécies não-*albicans* na etiologia das infecções fúngicas tratadas com fluconazol.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi realizado um diagnóstico de utilização do fluconazol (EV) na UTI-a. A análise dos resultados referente à DDD dos antimicrobianos revelou que os antifúngicos foram uma das principais classes terapêuticas utilizadas nos pacientes no período de 2007 a 2010. O fluconazol representou 66,5% entre os antifúngicos consumidos. Todos os

pacientes submetidos à terapia com fluconazol apresentaram importantes fatores de risco para desenvolvimento de infecções fúngicas (terapia anterior com antimicrobianos, catéter vesical de demora, catéter venoso central e ventilação mecânica). Em 42,6% dos pacientes o uso do fluconazol foi empírico e em 51,4% terapêutico. Um problema identificado foi a administração do fluconazol em intervalos posológicos inferiores ao recomendado (51,1%). A utilização de fluconazol em doses a partir de 400mg/dia foi relacionada a uma maior sobrevivência. A urina foi o material biológico com maior identificação microbiológica de fungos ou estruturas fúngicas (71,9%) e a espécie *Candida* foi a única identificada em pacientes tratados com fluconazol, entre essas *C. albicans* foi a mais prevalente, no entanto, também houve um considerável isolamento de *C. não-albicans*.

O uso de antifúngicos na UTI-a variou de 154,8 a 319,0 DDD₁₀₀₀ no período estudado. O fluconazol (EV) foi predominantemente o mais consumido (66,5%). Camargo e colaboradores³⁴, ao avaliarem um hospital brasileiro privado de alta complexidade, verificaram uma variação de consumo de antifúngicos de 63,3 a 175,7 DDD₁₀₀₀, sendo o fluconazol também o mais utilizado. Os dados relatados por esses autores são expressivamente inferiores aos apresentados no presente estudo. Provavelmente essa diferença esteja relacionada ao fato dos nossos resultados serem referentes à utilização dos antifúngicos em uma UTI, invariavelmente ambiente mais propício a infecções¹, enquanto aqueles autores investigaram esse consumo em todo o hospital. Estudos que analisam a densidade de uso de antifúngicos em UTIs e que proporcionariam uma comparação direta não foram encontrados, dificultando a comparação dos nossos dados com UTIs de outras instituições. Além disso, nossos resultados sugerem que a ampla utilização dos antifúngicos, inclusive do fluconazol, provavelmente seja consequência da participação dos fungos como um dos principais micro-organismos envolvidos na etiologia das infecções hospitalares identificadas na UTI-a.

A princípio, ao analisarmos os resultados referentes aos tratamentos empíricos ou terapêuticos, observamos que houve uma maior porcentagem de sobreviventes submetidos ao tratamento empírico quando comparado ao terapêutico. No entanto, ao analisar esses resultados com a curva de *Kaplan Meier*, observa-se que os pacientes tratados a partir de evidência microbiológica de infecção fúngica têm uma maior probabilidade de sobrevivência. Isso se deve ao fato da análise de sobrevivência resumir as diferenças de pacientes com variados tempos de observação, ou seja, considerar também os indivíduos censurados³⁵.

Apesar de alguns autores serem favoráveis ao início precoce do tratamento empírico por considerarem que uma demora no início da mesma tem impactos significativos no

aumento da mortalidade, essa forma de tratamento deve ser reservada a pacientes com alto risco de desenvolver infecção fúngica^{28, 29}. Esse cuidado deve ser observado, pois a longa exposição ou repetidas terapias com o fluconazol, parece estar associada à redução da susceptibilidade dos micro-organismos ao mesmo, principalmente em relação a *C. glabrata*^{25, 36, 37}.

O fluconazol é amplamente utilizado em hospitais em virtude de sua segurança, eficácia e baixo custo^{10, 38}. Esse antifúngico possui meia vida de 27 a 34 horas, assim, sua correta administração deve ser feita em intervalos de 24 horas^{30, 39, 40}. Contudo, verificou-se que em mais da metade dos episódios terapêuticos o seu uso foi inadequado, sendo administradas a cada 12 horas. Não encontramos, nos *guidelines* e livros referenciados, justificativa farmacodinâmica e/ou farmacocinética para a adoção desse intervalo posológico.

Apesar desses resultados aparentemente não apresentarem implicações diretas quanto à mortalidade, a administração em duas doses diárias em vez do intervalo posológico adequado, representa risco aumentado de ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas⁴². Também pode gerar gastos e disponibilidade de recursos humanos desnecessários, além de contrariar o conceito de uso racional de medicamentos proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A utilização de fármacos deve respeitar as condições clínicas do paciente, em doses que satisfaçam suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo para eles e sua comunidade⁴³.

Nossos resultados mostraram que os pacientes tratados com doses a partir de 400mg/dia apresentaram uma probabilidade de sobrevivência maior quando comparados aos pacientes tratados com 200mg/dia. O grupo de pacientes tratados com 800mg/dia foi associado a uma sobrevivência de 100%, contudo não podemos concluir que esta seja a melhor opção terapêutica, pois esse grupo é composto por um número pouco expressivo. Entretanto, de Bellis e colaboradores²⁶ ao analisarem 378 pacientes submetidos a altas doses de fluconazol (600-1200mg/dia), afirmaram que essa exposição é efetiva e bem tolerada pelos pacientes. A utilização de doses elevadas de fluconazol também foi sugerida por Pappas e colaboradores³⁰, que propõem doses de ataque de 800mg seguidas de 400mg/dia para a maioria dos pacientes adultos com infecções invasivas por *Candida* spp. suspeitas ou comprovadas. Acredita-se que doses diárias menores que 400mg/dia (6mg/kg) possam estimular a emergência de espécies resistentes^{26, 44}.

Em 71,9% dos exames positivos para fungos e estruturas fúngicas o material biológico envolvido foi a urina. A presença de fungos na urina é frequentemente associada a possibilidade de ocorrência de infecções invasivas, sendo considerada uma rota importante

para disseminação hematogênica^{45, 46, 47}. A instituição do tratamento de fungos na urina ainda se mostra controverso, pois parece não haver um método confiável que diferencie colonização de infecção⁴⁶. Colombo⁴⁸, ao analisar as implicações práticas da abordagem clínica e terapêutica da candidúria conclui que esses casos devem ser analisados individualmente. Entretanto, para pacientes internados em UTI com múltiplos fatores de risco para desenvolver infecção fúngica sistêmica e/ou em presença de síndrome infecciosa persistente mesmo após antibioticoterapia, o tratamento adequado com antifúngicos deve ser iniciado.

O fluconazol é a droga de primeira escolha para o tratamento de infecções por *Candida* spp., exceto para aquelas intrinsecamente resistentes³⁰. A espécie *Candida*, por sua vez, é uma das três principais causas de infecção hospitalar^{2, 49}. A epidemiologia das infecções microbiologicamente identificadas no presente estudo vão de encontro aos apresentados na literatura, pois com relação às infecções sanguíneas por *Candida*, as mais prevalentes são *C. albicans* e *C. parapsilosis*^{50, 51}. Com relação à urina encontra-se *C. albicans* seguida de *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*^{52, 53}. O que justifica a ampla utilização do fluconazol na instituição estudada.

Os resultados desse estudo foram obtidos em registros de prontuários e, portanto, apresenta algumas limitações. Esse fato não prejudicou as análises dos dados, uma vez que teve uma característica observacional, não tendo por finalidade julgamento do tratamento clínico. Outra limitação foi a impossibilidade de avaliar o *score* prognóstico dos pacientes e correlacionar com os resultados. Entretanto, os fatores de risco associados aos pacientes foram descritos a fim de minimizar dúvidas sobre a gravidade dos mesmos.

O propósito de diagnosticar a forma de utilização do fluconazol nos permitiu constatar que existem discordâncias entre o que é orientado pela literatura e o que é realizado na prática clínica, como por exemplo, a administração do fluconazol em intervalos diferentes do recomendado. Considerando que não basta apenas decidir o momento ideal para iniciar um tratamento antifúngico, seja ele empírico ou terapêutico, o uso racional exige que doses e intervalos posológicos sejam respeitados. Portanto, é imperativa a implantação de protocolos e a efetiva participação de profissionais da saúde que orientem essa prática e possam esclarecer dúvidas, tais quais: Em quais pacientes o tratamento deve ser instituído? Quando deve ser iniciado? Qual o antifúngico adequado? Qual a dose e a duração do tratamento?

Uma integração entre a equipe multiprofissional, com o propósito de garantir a utilização racional dos antifúngicos, especialmente do fluconazol, pode minimizar erros, reduzir os custos e também contribuir para a segurança e eficácia dos mesmos, aperfeiçoando o tratamento das infecções fúngicas. Esse estudo mostrou ainda, a necessidade de uma

investigação mais detalhada no sentido de compreender as percepções dos profissionais envolvidos com as prescrições de antifúngicos, otimizar os tratamentos e tornar os conhecimentos obtidos a partir da literatura mais aplicáveis às realidades institucionais.

REFERÊNCIAS

- 1- Vallés J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009; **23**(3):557-569.
- 2- Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; **302**(21):2323-2329.
- 3- De Pauw BE. Increasing fungal infections in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;**7** Suppl 2:S93-96.
- 4- Murdoch DR. Microbiological patterns in sepsis: what happened in the last 20 years? *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009; **34** Suppl 4:S5-8.
- 5- Gullo A. Invasive fungal infections: the challenge continues. *Drugs* 2009;**69** Suppl 1:65-73.
- 6- Colombo A L, Guimarães T, Silva LRBF et al. Prospective Observational Study of Candidemia in São Paulo, Brazil: Incidence Rate, Epidemiology, and Predictors of Mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**(5): 570-576.
- 7- Gurguí M, Cuenca-Estrella M. [Current status of invasive fungal infections. New diagnostic techniques and antifungal agents]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2008; **26** Suppl 14:1-6.
- 8- Yap HY, Kwok KM, Gomersall CD, et al. Epidemiology and outcome of Candida bloodstream infection in an intensive care unit in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2009; **15**(4):255-261.
- 9- Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit. Care Med*. 2011; **39**(4):665-670.
- 10- Natsch S, Steeghs MH, Hekster YA, et al. Use of fluconazole in daily practice: still room for improvement. *J. Antimicrob. Chemother*. 2001; **48**(2):303-310.
- 11- Alvarez-Lerma F, Palomar M, León C, et al. [Indications for antifungal treatment in intensive care unit patients]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2004; **22**(5):279-285.
- 12- Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, Heininger A. Antifungal use in intensive care units. *J. Antimicrob. Chemother*. 2007; **60**(3):619-624.
- 13- Lepak A, Andes D. Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Crit Care Clin*. 2011; **27**(1):123-147.
- 14- Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; **42**(4):475-485.
- 15- Drond SB, Justríbó MV. [Will we still have antibiotics tomorrow?]. *Arch. Bronconeumol*. 2007; **43**(8):450-459.
- 16- Castro MS, Pilger D, Ferreira MBC, Kopittke L. [Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996]. *Rev Saúde Pública* 2002; **36**(5):553-558.

- 17- Gupta M, Malhotra S, Chandra KK, Sharma N, Pandhi P. Utilization of parenteral anti-infective agents in the medical emergency unit of a tertiary care hospital: an observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; **13**(9):653-657.
- 18- Filius PMG, Liem TBY, van der Linden PD, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; **55**(5):805-808.
- 19- dos Santos EF, Lauria-Pires L, Pereira MG, et al. Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007; **11**(3):355-359.
- 20- Caldeira LF, Burattini MN. Analysis of antimicrobials' consumption profile in a University Hospital of Western Paraná, Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; **45**(2):295-302.
- 21- Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, et al. Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; **46**(9):1075-1081.
- 22- Loeffler J, Stevens DA. Antifungal drug resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2003; **36**(Suppl 1):S31-41.
- 23- Lopez J, Pernet C, Aho S, et al. Decrease in *Candida albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole following changes in prescribing policies. *J. Hosp. Infect.* 2001; **48**(2):122-128.
- 24- Mellado E, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. [Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in filamentous fungi]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2002; **20**(10):523-529; quiz 530, 539.
- 25- Lee I, Fishman NO, Zaoutis TE, et al. Risk factors for fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2009; **169**(4):379-383.
- 26- de Bellis P, Bonfiglio M, Gerbi G, et al. High-dose fluconazole therapy in Intensive Care Unit. *Minerva Anesthesiol.* 2003; **69**(3):145-152, 153-157.
- 27- Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-*Candida* therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.* 2005; **143**(12):857-869.
- 28- Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin. Infect. Dis.* 2006; **43**(1):25-31.
- 29- Lam SW, Eschenauer GA, Carver PL. Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2009; **37**(5):1580-1593.
- 30- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; **48**(5):503-535.
- 31- Secretaria da Saúde (SESA), 2011.
<http://www.sesa.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=2752>.
(Accessed in 09 nov 2011).
- 32- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Censo Demográfico 2010.
<http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=41&dados=0> (Accessed in 24 nov 2011)

- 33- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2010. Oslo, 2009.
- 34- Camargo TZS, Marra AR, Silva CV, et al. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. 2010; **38**(7):546-551.
- 35- Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia explicada– Análise de Sobrevivência. *Acta Urológica* 2009; **26**(4): 33-38.
- 36- Lopez J, Pernot C, Aho S, et al. Decrease in *Candida albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole following changes in prescribing policies. *J. Hosp. Infect.* 2001; **48**(2):122-128.
- 37- Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, et al. Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; **65**(7):1460-1465.
- 38- Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005; **9**(5):411-418.
- 39- Gilbert DN. The Sanford Guide to antimicrobial Therapy 2009. Ed. A Books 39a edição. 2009.
- 40- Rex JH, Stevens. In: *Basic Principles in the Diagnosis and Management of Infectious Diseases*. Mandell GL, E. Bennett JE, Dolin R (eds.). Churchill Livingstone. **37**: 509.
- 41- Bennet JE. In: *Goodman & Gilman's as bases farmacológicas da terapêutica*. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds.). McGraw-Hill, 2006; **49**:978.
- 42- Depont F, Vargas F, Dutronc H, et al. Drug-drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; **16**(11):1227-1233.
- 43- World Health Organization (WHO). The rational use of drugs: report of the conference of experts. Nairobi 1985 Jul 25-29. Geneva: WHO; 1987.
- 44- Garey KW, Pai MP, Suda KJ, et al. Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; **16**(8):919-927.
- 45- Vidigal PG, Santos SA, Fernandez MA, Bonfim PS, Martinez HV, Svidzinski TIE. Candiduria by *Candida tropicalis* evolves to fatal candidemia. *Medical Case Studies* 2011; **2**(2):22-25.
- 46- Hollenbach E. To treat or not to treat--critically ill patients with candiduria. *Mycoses*. 2008; **51** Suppl 2:12-24.
- 47- Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections--epidemiology. *Clin. Infect. Dis.* 2011; **52** Suppl 6:S433-436.
- 48- Colombo AL, Guimarães T. [Candiduria: a clinical and therapeutic approach]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2007; **40**(3):332-337.
- 49- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; **39**(3):309-317.

- 50- Bassetti M, Righi E, Costa A, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect. Dis.* 2006; **6**:21.
- 51- Colombo A L, Guimarães T, Silva LRBF et al. Prospective Observational Study of Candidemia in São Paulo, Brazil: Incidence Rate, Epidemiology, and Predictors of Mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**(5): 570-576.
- 52- Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 2000; **30**(1):14-18.
- 53- Bougnoux M-E, Kac G, Aegerter P, d' Enfert C, Fagon J-Y. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008; **34**(2):292-299.

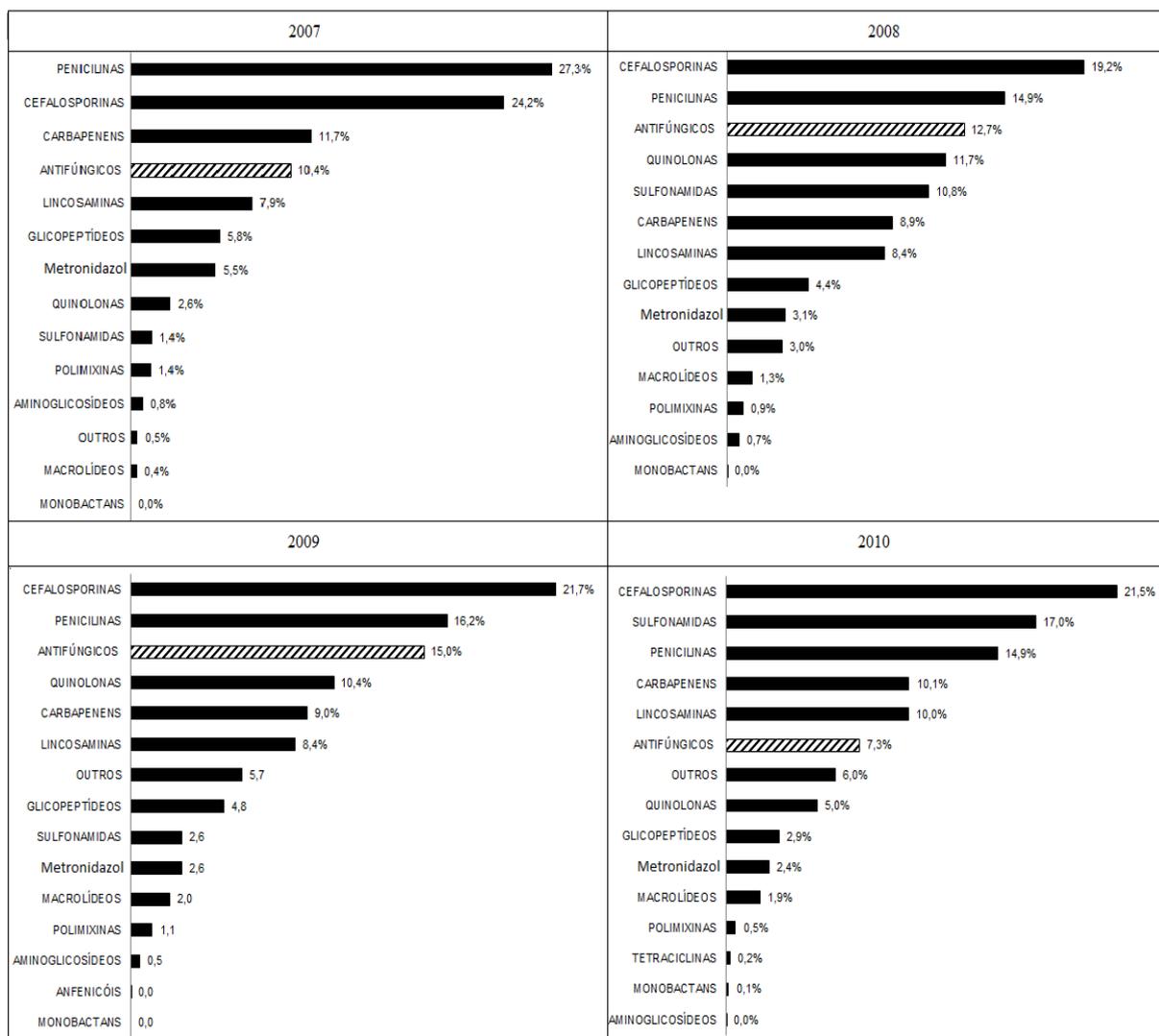


Figura 1. Percentual do consumo de antimicrobianos definidos como antibacterianos (J01) e antifúngicos (J02) segundo o sistema de classificação ATC e agrupados segundo as classes terapêuticas (2007-2010).

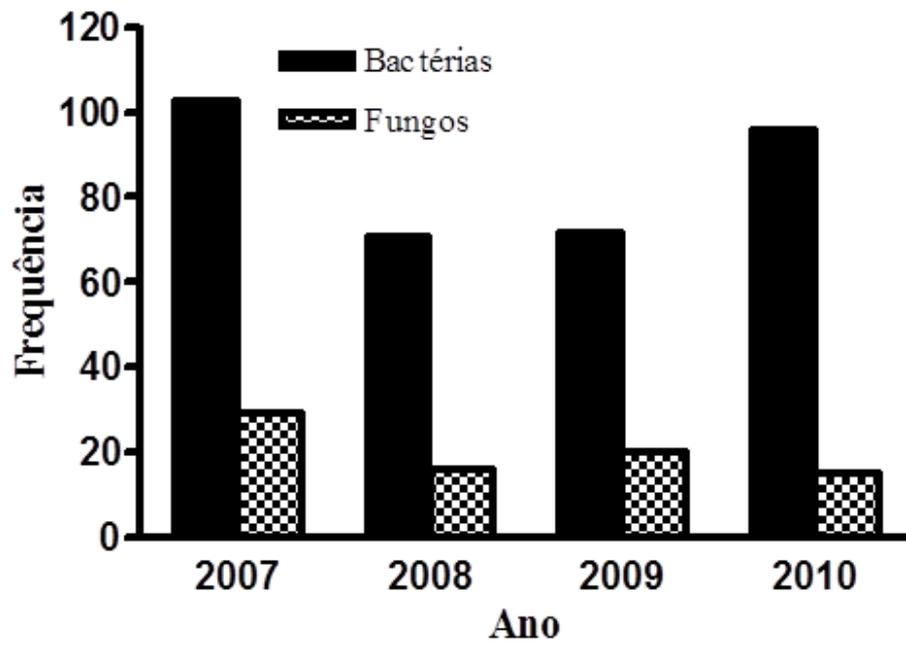


Figura 2. Epidemiologia das infecções hospitalares na UTI-a do HU (2007-2010).

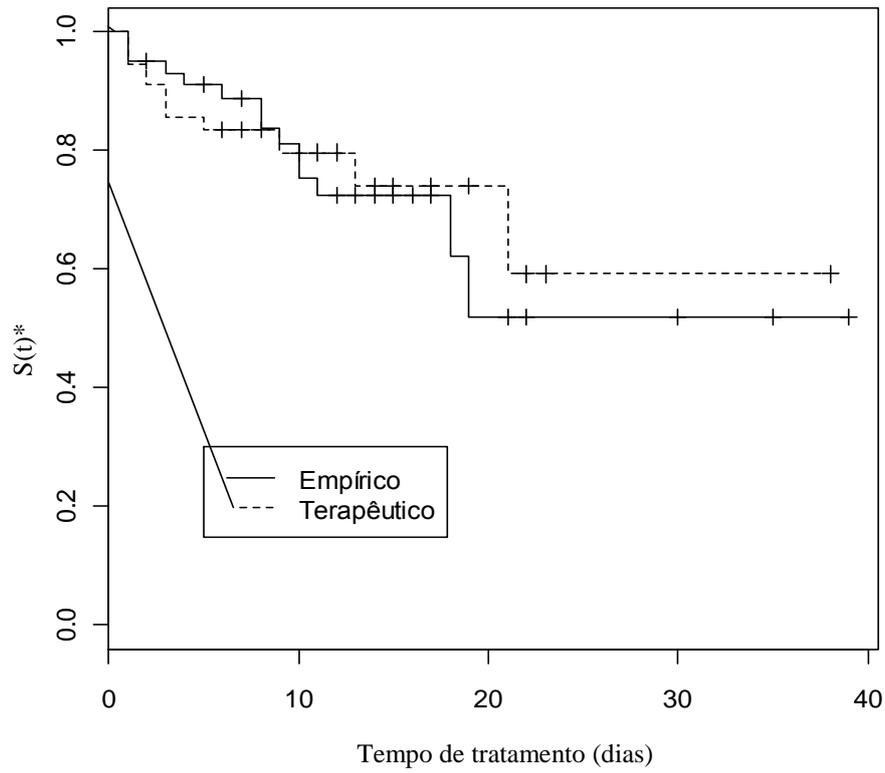


Figura 3. Curva de sobrevivência de Kaplan Meier dos pacientes internados na UTI-a e submetidos ao tratamento empírico e terapêutico com fluconazol (EV). *Sobrevivência em função do tempo.

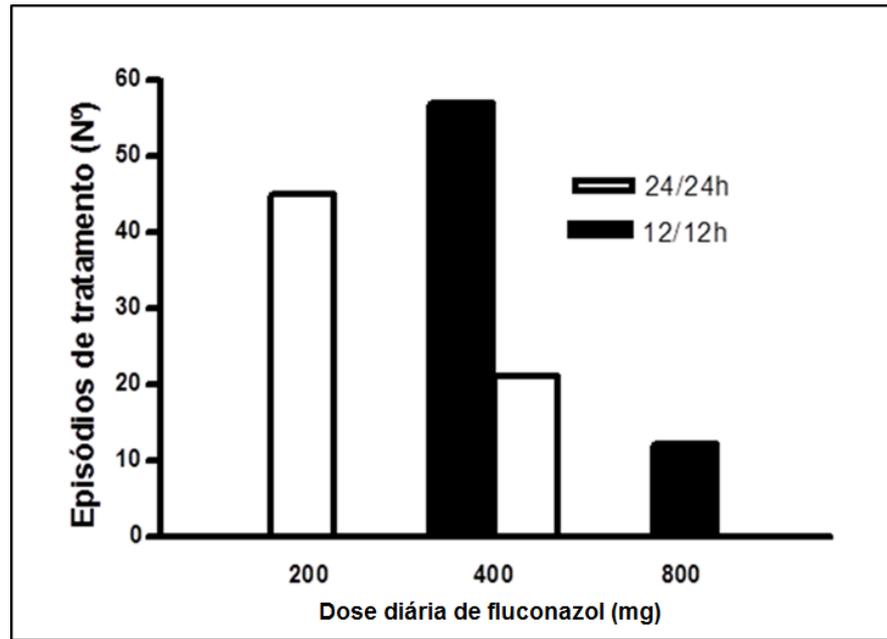


Figura 4. Intervalos posológicos adotados para episódios de tratamento de pacientes internados na UTI-a do HU (2007-2010)

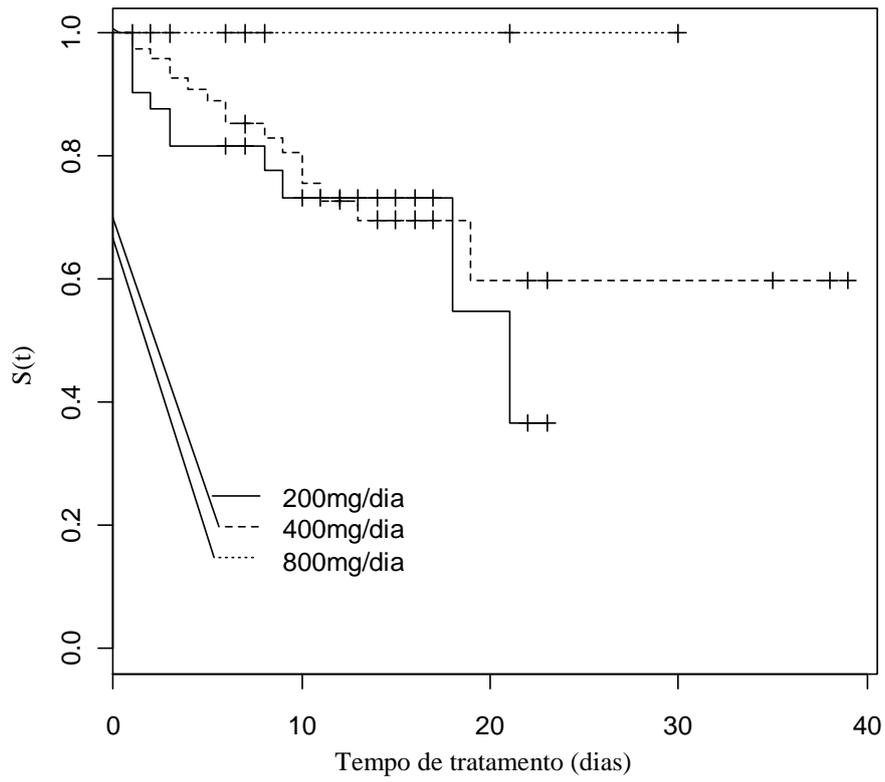


Figura 5. Curva de sobrevivência de Kaplan Meier para pacientes internados em UTI-a submetidos à terapia com fluconazol (EV) com diferentes doses diárias (200, 400 e 800mg/dia). *Sobrevivência em função do tempo.

Tabela 1. Fatores de risco relacionados às variáveis de desfecho (sobrevivência e não sobrevivência) dos 103 pacientes tratados com fluconazol (EV) na UTI-a do HU (2007-2010)

Variáveis	Sobrevivente % (n)	Não sobrevivente % (n)
Gênero (masculino)	33,0 (34)	31,1 (32)
Gênero (feminino)	16,5 (17)	19,4 (20)
NPT	61,1 (22)	38,9 (14)
Cirurgia	57,9 (33)	42,1 (24)
Co-morbidades		
Renal	44,2 (19)	55,8 (24)
Cardiovascular	37,1 (13)	62,9 (22)
Diabetes	42,3 (11)	57,7 (15)
Respiratória	42,9 (9)	57,1 (12)
Etilismo	53,3 (8)	46,7 (7)
Tabagismo	18,2 (2)	81,8 (9)
SIDA	20,0 (1)	80,0 (4)
Hepática	16,7 (1)	83,3 (5)
Obesidade	50,0 (3)	50,0 (3)

NPT (Nutrição Parenteral Total); SIDA (Síndrome da imunodeficiência adquirida)

Tabela 2. Epidemiologia das infecções fúngicas tratadas com fluconazol (EV)

Material biológico	Fungo	n	%
Urina	<i>C. albicans</i>	15	23,4
	<i>C. glabrata</i>	9	14
	<i>C. tropicalis</i>	5	7,8
	<i>C. parapsilosis</i>	1	1,6
	Estruturas fúngicas	16	25,0
Sangue	<i>C. albicans</i>	2	3,1
	<i>C. parapsilosis</i>	1	1,6
	Estruturas fúngicas	2	3,1
Outras	<i>C. albicans</i>	3	4,7
	<i>C. glabrata</i>	3	4,7
	<i>C. tropicalis</i>	1	1,6
	<i>C. parapsilosis</i>	1	1,6
	Estruturas fúngicas	5	7,8
TOTAL		64	100

CAPÍTULO III

CONCLUSÕES

Os resultados mostraram que o fluconazol teve um consumo elevado na UTI-a do HUM, quando comparado a outros antifúngicos e até mesmo a outros antibacterianos. Infelizmente não foi possível estabelecer uma comparação com a literatura uma vez que não encontramos trabalhos que quantificasse a partir da ferramenta ATC/DDD, o consumo do fluconazol em UTIs e que pudessem servir de contraponto aos resultados encontrados. Nossos resultados nos levam a crer que esta ampla utilização esteja relacionada a fatores que vão além da eficácia, custo e boa tolerabilidade do fluconazol. Provavelmente seja consequência da participação da espécie *Candida* como um dos principais micro-organismos envolvidos na etiologia das infecções hospitalares identificadas na UTI-a. Isto poderia justificar o seu uso como; da não utilização dos intervalos adequados para sua administração diária; do tratamento de condições de colonização e não de infecção, em função da dificuldade de estabelecer um diagnóstico diferencial entre as mesmas; e ainda da dificuldade em estabelecer critérios que subsidiem a correta implementação da terapia empírica/profilática.

Acreditamos que nosso estudo possa contribuir de forma significativa para o mapeamento do uso do fluconazol em UTIs, fornecendo dados para o uso racional do mesmo e para o controle da resistência microbiana. A elaboração deste modelo de estudo, atualizado e condizente com o respectivo período de utilização, permite um monitoramento adequado das tendências de consumo desse medicamento. Acreditamos que é uma importante contribuição para estudos posteriores, pois permitem estabelecer uma relação entre o padrão de consumo, taxas de infecções, bem como os efeitos no perfil de sensibilidade microbiológica do hospital.

Há necessidade de ampliar os estudos para estabelecer a prevalência das infecções e o perfil de sensibilidade microbiana, os quais não foram objeto deste estudo, mas que são relevantes e, portanto devem ser abordados em estudos posteriores. Assim, este trabalho pode contribuir para o estabelecimento de um diagnóstico inicial do padrão de consumo do fluconazol na UTI-a do HUM, representando um passo na direção de um melhor entendimento sobre a caracterização do uso desses medicamentos neste hospital. A avaliação do consumo em séries temporais permitirá analisar, no futuro, a evolução e as tendências de utilização e certamente contribuirá para orientar a implementação de intervenções voltadas ao monitoramento contínuo desses medicamentos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Na literatura científica é consenso que orientar o uso racional de antifúngicos é um desafio, limitadas possibilidades diagnósticas¹, dificuldades em estabelecer o início da terapia², resistência do micro-organismo^{3, 4, 5}, aumento de custo frente terapias inapropriadas^{6, 7, 8} e elevada taxa de mortalidade⁹ são alguns dos problemas já identificados e que precisam ser resolvidos dentro deste desafio. Nesse mesmo sentido, alguns autores têm mostrado a importância da implantação de protocolos para o tratamento e controle das infecções fúngicas, para favorecer o uso adequado dessa classe de medicamentos, visando além da redução de custo uma maior segurança e eficácia^{10, 11, 12, 13}.

O uso de medicamentos tem sido discutido em estudos qualitativos, os quais têm explorado os fatores que influenciam a prescrição de diferentes classes medicamentosas^{14, 15, 16}, bem como as barreiras e dificuldades encontradas para prescrição¹⁷. Os antifúngicos não estão fora desse contexto, uma vez que o presente estudo, da mesma forma que outros autores^{18, 19, 20, 21} demonstraram problemas relacionados à sua utilização.

No entanto, não foram encontrados até o momento estudos qualitativos que investiguem as barreiras que impedem ou dificultam a adequada utilização dos antifúngicos sob a percepção dos profissionais envolvidos com a prescrição desses fármacos, principalmente em UTIs.

Dessa forma, com o objetivo de compreender os motivos para a não-conformidade relacionada à prescrição dos antifúngicos, estamos realizando um estudo qualitativo com entrevistas direcionadas aos profissionais envolvidos na prescrição dos mesmos na UTI adulto do HUM.

Inicialmente 12 médicos plantonistas e 2 médicos infectologistas foram convidados a participar da pesquisa. Horários individuais estão sendo agendados e a entrevista aberta feita e gravada a medida que os mesmos à respondem.

Para direcionar as entrevistas, foi elaborado um *script* com os tópicos que devem ser abordados:

Razões para iniciar o uso de antifúngicos.

- Clínicas
- Laboratoriais
- Recursos para subsidiar a prescrição.
- Fontes de informações mais frequentemente utilizadas.
- Auxílio de colegas para prescrever.
- Confiança ao prescrever antifúngicos.

- Sugestões para contribuir e/ou facilitar a prescrição de antifúngicos.

Informações como idade, sexo, instituição em que se formou, especialidade, tempo de formação, horas de trabalho por semana, número de instituições que trabalha atualmente e há quanto tempo trabalha em UTI também estão sendo coletadas.

Após cada entrevista é feita a transcrição²² e análise do material com o auxílio do *software* de organização de dados *Atlas.ti*.

Os resultados serão apresentados em trabalhos futuros e visam colaborar para a adoção de estratégias de orientação para os profissionais de saúde envolvidos na prescrição dos antifúngicos.

REFERÊNCIAS

- 1- Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet*. 2005;366(9490):1013-1025. Lopez J, Pernot C, Aho S, et al. Decrease in *Candida albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole following changes in prescribing policies. *J. Hosp. Infect.* 2001; **48**(2):122-128.
- 2- De Pauw BE. Increasing fungal infections in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7 Suppl 2:S93-96.
- 3- Lopez J, Pernot C, Aho S, et al. Decrease in *Candida albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole following changes in prescribing policies. *J. Hosp. Infect.* 2001; **48**(2):122-128.
- 4- Mellado E, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. [Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in filamentous fungi]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2002; **20**(10):523-529; quiz 530, 539.
- 5- Lee I, Fishman NO, Zaoutis TE, et al. Risk factors for fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2009; **169**(4):379-383.
- 6- Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin. Infect. Dis.* 1998;27(4):781-788.
- 7- Arnold HM, Micek ST, Shorr AF, et al. Hospital resource utilization and costs of inappropriate treatment of candidemia. *Pharmacotherapy*. 2010; **30**(4):361-368.
- 8- Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2010;**10**:150.
- 9- Shoham S, Marwaha S. Invasive fungal infections in the ICU. *J Intensive Care Med.* 2010; **25**(2):78-92.
- 10- Swoboda S, Lichtenstern C, Ober MC, et al. Implementation of practice guidelines for antifungal therapy in a surgical intensive care unit and its impact on use and costs. *Chemotherapy*. 2009; **55**(6):418-424.

- 11- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; **48**(5):503-535.
- 12- Alonso S, Arribi A, Vergas J, et al. [Pilot Drug Utilization Study of systemic antifungal agents in the Hospital Clínico San Carlos. Proposal of a study method]. *Rev Esp Quimioter.* 2009; **22**(3):127-134.
- 13- Alonso S, Arribi A, Vergas J, et al. [Pilot Drug Utilization Study of systemic antifungal agents in the Hospital Clínico San Carlos. Proposal of a study method]. *Rev Esp Quimioter.* 2009; **22**(3):127-134.
- 14- Wood-Mitchell A, James IA, Waterworth A, Swann A, Ballard C. Factors influencing the prescribing of medications by old age psychiatrists for behavioural and psychological symptoms of dementia: a qualitative study. *Age Ageing.* 2008; **37**(5):547-552.
- 15- Ljungberg C, Lindblad AK, Tully MP. Hospital doctors' views of factors influencing their prescribing. *J Eval Clin Pract.* 2007; **13**(5):765-771.
- 16- De Souza V, MacFarlane A, Murphy AW, et al. A qualitative study of factors influencing antimicrobial prescribing by non-consultant hospital doctors. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; **58**(4):840-843.
- 17- Cavazos JM, Naik AD, Woofter A, Abraham NS. Barriers to physician adherence to nonsteroidal anti-inflammatory drug guidelines: a qualitative study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; **28**(6):789-798.
- 18- Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2001; **32**(5):686-693.
- 19- Natsch S, Steeghs MH, Hekster YA, et al. Use of fluconazole in daily practice: still room for improvement. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; **48**(2):303-310.
- 20- Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit. Care Med.* 2004; **32**(12):2443-2449.
- 21- Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin. Infect. Dis.* 2006; **43**(1):25-31.
- 22- McLellan E, Macqueen KM, Neidig JL. Beyond the Qualitative Interview: Data Preparation and Transcription. *Field Methods* 2003; **15**(1):63-84