



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Medicina Social

Vanessa Felix do Nascimento Sergio


**Um estudo sobre resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* como
agente de infecção urinária: análise estatística de padrões fenotípicos
observados**

Rio de Janeiro

2016

Vanessa Felix do Nascimento Sergio

Um estudo sobre resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* como agente de infecção urinária: análise estatística de padrões fenotípicos observados



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Antônio Ponce de Leon

Co-orientador: Prof. Dr. José Augusto Adler Pereira

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

S484 Sergio, Vanessa Félix do Nascimento.
Um estudo sobre resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* com o agente de infecção urinária: análise estatística de padrões fenotípicos observados / Vanessa Félix do Nascimento Sergio. – 2016.
44 f.

Orientador: Antônio Ponce de Leon
Co-orientador: José Augusto Adler Pereira

Dissertação (Mestrado) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Infecções urinárias - Teses. 2. Farmacoresistência bacteriana - Teses. 3. *Escherichia coli* – Teses. I. Leon, Antônio Ponce. II. Pereira, José Augusto Adler. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 616.98:579.84

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Vanessa Felix do Nascimento Sergio

Um estudo sobre resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* como agente de infecção urinária: análise estatística de padrões fenotípicos observados

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia

Aprovada em 29 de abril de 2016.

Orientadores:

Prof. Dr. Antônio Ponce de Leon (Orientador)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. José Augusto Adler Pereira (Co-orientador)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca examinadora:

Prof. Dr. Paulo Nadanovsky
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Raphael Hirata Junior
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Aloysio De Mello Figueiredo Cerqueira
Universidade Federal Fluminense. Instituto Biomédico

Rio de Janeiro

2016

RESUMO

SERGIO, Vanessa Felix do Nascimento. *Um estudo sobre resistência a antimicrobianos em Escherichia coli como agente de infecção urinária: análise estatística de padrões fenotípicos observados*. 44 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

As infecções do trato urinário (ITU) encontram-se entre as doenças infecciosas mais frequentes no mundo, sendo causadas, na maioria das vezes, pela bactéria *E.coli*. Ao longo dos anos, a resistência a antimicrobianos passou a ser um problema em relação ao tratamento e cura dessas e outras infecções. O objetivo deste trabalho é analisar o padrão de resistência bacteriana a antimicrobianos em ambiente comunitário e hospitalar. A população de estudo é formada por 332 observações obtidas a partir de uroculturas com isolamento de *E.coli* com contagem $\geq 10^5$ UFC/mL e informações do prontuário de pacientes. Os antibiogramas foram realizados nos laboratórios de bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e no Hospital Maternidade Municipal do Rio de Janeiro (HMMRJ), de maio a novembro de 2010. A análise estatística utilizada destaca o fenômeno do excesso de zeros. A proposta do modelo probabilístico em questão é analisar a associação entre o número de antimicrobianos aos quais as bactérias foram resistentes (desfecho) e variáveis explicativas clínico-demográficas. Os resultados encontrados apontam para a importância, principalmente, do uso de antimicrobianos e internação prévia como fatores de risco para resistência a antimicrobianos. No contexto da pressão seletiva, este é o primeiro estudo a analisar dados envolvendo número de resistência a antimicrobianos utilizando uma distribuição de Poisson inflada de zeros. Por fim, este estudo ilustra a importância compreensão dessas relações como forma de contribuir para a disseminação de informações relevantes que podem auxiliar no direcionamento de esforços de prevenção e gerenciamento dos impactos das mudanças causadas pelo abuso de antimicrobianos.

Palavras-chave: Infecções do trato urinário. Resistência bacteriana. Multirresistência. Dados de contagem. Excesso de zeros. *Escherichia coli*.

ABSTRACT

SERGIO, Vanessa Felix do Nascimento. *A study of antimicrobial resistance in Escherichia coli as a urinary tract infection agent: statistical analysis of observed phenotypes*. 44 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

The urinary tract infections (UTI) are among the most common infectious diseases in the world, being caused, mostly, by E.coli bacteria. Over the years, antimicrobial resistance has become a problem in relation to the treatment and cure of these and other infections. The objective of this study is to analyze the pattern of bacterial resistance to antimicrobials in community and hospital environment. The study population consists of 332 observations obtained from urine cultures with isolation of E. coli to count $\geq 10^5$ CFU / mL and information from medical records of patients. The antibiograms were performed in the laboratories of Bacteriology Pedro Ernesto University Hospital (HUPE) and the Municipal Maternity Hospital of Rio de Janeiro (HMMRJ), from May to November 2010. The statistical analysis used the highlights of excess zeros phenomenon. The proposed probabilistic model in question is to analyze the association between the number of antimicrobial to which the bacteria were resistant (outcome) and clinical and demographic explanatory variables. The results point to the importance, especially, the use of antimicrobials and previous hospitalization as risk factors for antimicrobial resistance. In the context of selective pressure, this is the first study to analyze data involving antimicrobial resistance number using a Poisson distribution inflated zeros. Finally, this study illustrates the importance of understanding these relationships as a way to contribute to the dissemination of relevant information that may assist in targeting prevention efforts and managing the impacts of changes caused by antibiotic abuse.

Keywords: Urinary tract infections. Bacterial resistance. Multidrug resistance. Count data. Zero inflated. *Escherichia coli*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Foto ilustrativa do teste de sensibilidade.....	16
Figura 2 - Exemplo do procedimento de contagem de resistência.....	18
Tabela 1 - Estatísticas descritivas do número de antimicrobianos aos quais as bactérias foram resistentes, segundo covariáveis selecionadas.....	29
Tabela 2 - Razões de taxas e razões de chances resultantes dos modelos ajustados e respectivos intervalos de confiança.....	31

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	7
1	JUSTIFICATIVA	13
2	OBJETIVOS	14
3	MATERIAL E MÉTODOS	15
3.1	Obtenção dos dados	15
3.2	Antibiograma	15
3.3	Seleção das variáveis	17
3.4	Modelagem	18
3.4.1	<u>Modelo Poisson</u>	20
3.4.1.1	Distribuição de Poisson.....	20
3.4.1.2	Modelo de Regressão Poisson.....	20
3.4.2	<u>Modelo Poisson Inflado de Zeros – ZIP</u>	21
3.4.2.1	Distribuição de Poisson Inflada de Zeros.....	21
3.4.2.2	Modelo de Regressão de Poisson Inflada de Zeros.....	22
4	FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE <i>ESCHERICHIA COLI</i> CAUSADORAS DE INFECCÕES DO TRATO URINÁRIO (ARTIGO CIENTÍFICO)	23
	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39
	ANEXO – Variáveis presentes no banco de dados original	43

INTRODUÇÃO

Não se sabe ao certo há quanto tempo os microrganismos vêm provocando doenças nos animais, nos homens e nas plantas, uma vez que a origem infecciosa das doenças é uma descoberta recente na história da humanidade. Ao longo do tempo, vários agentes químicos foram utilizados como forma de controle de infecções. Dessa maneira empírica, foram descobertos vários compostos de origem vegetal, animal e mineral que apresentam propriedades antimicrobianas.

Em 1940, a descoberta do efeito terapêutico do primeiro antibiótico, a penicilina, mudou completamente a expectativa em relação ao tratamento das doenças infecciosas, o que motivou e incentivou a indústria farmacêutica a descobrir novos antibióticos, modificar quimicamente a própria penicilina e desenvolver novos quimioterápicos (compostos de síntese laboratorial). Essa descoberta motivou, sobretudo, indagações a respeito da sensibilidade das bactérias às drogas. Desse modo, a resistência bacteriana passou a ser tema de pesquisa em diversas áreas do conhecimento (TAVARES, 2009).

Agentes antimicrobianos são basicamente compostos de antibióticos (naturais) e quimioterápicos (sintetizados em laboratório) (MARTINEZ, 2009; PEREIRA, 2009). Embora, na atualidade, qualquer droga utilizada no tratamento de infecções seja chamada de antibiótico, é preciso considerar que alguns dos antimicrobianos mais usuais são quimioterápicos, como as sulfas e as quinolonas. A maioria dos antibióticos são produtos naturais com alterações que determinem propriedades desejáveis, como estabilidade, resistência, menor toxicidade e possibilidade de absorção por via oral. Assim, dispõe-se de agentes químicos com potencial terapêutico para atuar em fungos (anti-fúngicos ou antimicóticos) e bactérias (antibióticos e outros agentes antibacterianos), bem como de antibióticos especiais, que atuam em células eucarióticas, como protozoários e células do corpo humano, em particular, casos de células cancerosas (PEREIRA, 2009).

Com a expansão da terapia antibiótica, a pressão seletiva motivada pelo uso continuado de vários antimicrobianos, sobretudo no ambiente hospitalar, acelerou o fenômeno genético de aquisição e propagação de genes de resistência (TAVARES, 2009; LASTOURS et al., 2010; GIEDRAITIENĖ et al., 2011; GONZÁLEZ et al., 2004), que se torna um dos mais relevantes temas da biologia molecular evolutiva (GIEDRAITIENĖ et al., 2011). Constata-se a existência de bactérias que apresentam perfis de múltipla resistência a partir de vários eventos de transferência de genes, que podem determinar diferentes mecanismos

bioquímicos, impedindo a ação de agentes antimicrobianos (PEREIRA, 2009; LASTOURS et al., 2010; GIEDRAITIENĖ et al., 2011).

As bactérias podem apresentar resistência natural ou adquirida a antimicrobianos. Configura resistência natural a transmissão hereditária de resistência de determinados grupos de bactérias para células filhas. Tal herança genética no cromossomo do micro-organismo pode auxiliar na identificação de espécies e gêneros. A resistência adquirida, por sua vez, modifica a estrutura ou o funcionamento da célula bacteriana por conta de genes que se localizam no cromossomo e/ou nos plasmídeos (PEREIRA, 2009; GIEDRAITIENĖ et al., 2011; CARATTOLI, 2009).

As bactérias podem adquirir resistência a antimicrobianos por mecanismos como mutação e/ou transferência de DNA (conjugação bacteriana, transdução, transformação e transposição). O aumento gradativo da resistência ocorre mais rapidamente quando há transferência de DNA plasmidial, e mais lentamente quando associada à mutação dos genes (GIEDRAITIENĖ et al., 2011). Por essa razão, como identificam Lastours et al. (2010), a transferência horizontal desempenha um papel bastante significativo.

A mutação é um fenômeno espontâneo raro (ou induzível), sem ligação direta com o uso de antimicrobianos. Para atingir altos níveis de resistência, em geral, são necessárias muitas mutações seguidas (TAVARES, 2009; PEREIRA, 2009), configurando um acúmulo que pode dificultar as ações terapêuticas (LAUTENBACH, 2005). No entanto, mesmo uma resistência de baixo nível pode igualmente dificultar o tratamento, como demonstra o estudo de Davidson et al. (2002).

Os principais mecanismos bioquímicos de resistência bacteriana são: inativação enzimática, alteração da permeabilidade da membrana, retirada ativa da droga do meio intracelular (efluxo) e alteração de sítio de ligação específica (receptor da droga) (GIEDRAITIENĖ et al., 2011, SCHWEIZER, 2003; ROSSI; ANDREAZZI, 2005; FONSECA, 2007).

Quando há resistência a três ou mais classes de antimicrobianos, define-se um caso de multirresistência bacteriana (MAYER, 1988; LEAVITT et al., 2010; VAIDYA, 2011). Um grande complicador, nesse caso, é a transferência horizontal de genes entre diferentes táxons bacterianos, que pode levar à resistência a um ou vários agentes antimicrobianos (LASTOURS et al., 2010; CARATTOLI, 2009).

É importante enfatizar que existem diferentes subpopulações de bactérias no ambiente hospitalar e fora dele, algumas delas podendo estar associadas aos eventos de infecção aguda em ambos os locais. A determinação dos perfis de resistência para agentes bacterianos

causadores de infecção pode ser verificada através da eventual resistência para diferentes antimicrobianos testados. Uma vez adquiridos, os genes de resistência podem se tornar parte relativamente estável do genoma, associando-se a outros já presentes e ampliando o padrão de resistência (GIEDRAITIENĖ et al., 2011). O caráter evolutivo da resistência bacteriana interfere nas práticas terapêuticas, na morbimortalidade, e no custo de tratamentos. A presença de bactérias multirresistentes limita as opções de tratamento, prolonga o tempo de terapia e de internação hospitalar (LASTOURS et al., 2010; GIEDRAITIENĖ et al., 2011). Além disso, as altas concentrações de antimicrobianos ministradas no combate às infecções, especialmente em pacientes hospitalizados, estão associadas ao aumento da prevalência de bactérias (multi)resistentes.

Cabe incluir na questão da evolução microbiana a presença de bactérias resistentes nos ecossistemas naturais, o que muitas vezes é ignorado. De acordo com a literatura, são muitas as evidências da possibilidade de que, na maioria dos casos, os genes de resistência se encontrem em ambientes naturais (MARTINEZ, 2009; DAVIDSON et al., 2002; KÜMMERER; HENNINGER, 2003). A pressão seletiva provocada pela poluição (GUENTHER; EWERS; WIELER, 2011) ou até mesmo pela variação climática, consequências da ação humana, cria alterações na pressão antimicrobiana natural, contribuindo para o processo evolutivo da resistência bacteriana (DAVIDSON et al., 2002; GUENTHER; EWERS; WIELER, 2011). Assim, denota-se que a evolução e as alterações dos ecossistemas naturais podem ter impacto, em vários níveis, sobre a resistência a antimicrobianos.

A agregação de tecnologias de investigação, estratégias de prevenção e controle e informações epidemiológicas e comportamentais tem auxiliado os especialistas no desafio terapêutico que envolve o controle biológico de bactérias multirresistentes. Oferecer medicamentos que, no seu papel funcional primário, possuam mecanismos básicos de contornar a resistência dos genes é uma grande questão na microbiologia, assim como na saúde pública.

A bactéria *Escherichia coli* (*E.coli*) é um bacilo gram-negativo da família *Enterobacteriaceae* que pode apresentar cápsula e flagelos e medir cerca de 1,1-1,5 µm x 2,0-6,0 µm (MURRAY et al., 2002). A *E.coli* é o mais frequente agente etiológico de infecções do trato urinário (ITU). As ITUs estão entre as doenças infecciosas mais comuns no mundo e atingem majoritariamente mulheres, devido às características anatômicas de seu trato urogenital. Outros tipos de microrganismos também podem causar ITUs, por exemplo *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Proteus spp*, *Staphylococcus aureus*,

Staphylococcus coagulase negativa e *Enterococcus spp.* Entretanto, cepas de *E.coli* uropatogênica (UPEC) ainda são os principais causadores de ITUs (DHAKAL; KULESUS; MULVEY, 2008). As *E.coli* são agentes da maioria das infecções urinárias na comunidade, podendo ser isoladas em animais, alimentos e água. São também utilizadas como indicadores de contaminação fecal (testes de colimetria) (VAIDYA, 2011; AL-NAIEMI et al. 2006),

De acordo com Albuquerque (2011), os microrganismos podem alcançar o trato urinário por vias diversas: (i) ascendente (uretral); (ii) espontaneamente, em pacientes submetidos à instrumentação do trato urinário; (iii) hematogênica (circulação sanguínea); e/ou (iv) linfática (vasos linfáticos). Em casos de infecções urinárias não complicadas, os sintomas são: sensação de ardor, micção frequente, esvaziamento incompleto da bexiga e dor suprapúbica. Alguns dos fatores de risco associados às ITUs são: uso de cateter; comprimento da uretra (como no caso do sistema urinário feminino, em que o caminho que a bactéria precisa percorrer para chegar até a bexiga é menor); vida sexualmente ativa; uso de alguns tipos de contraceptivos; período de menopausa; bloqueio no trato urinário, como cálculo renal e aumento da próstata; e deficiências do sistema imunológico (ALBUQUERQUE, 2011; DHAKAL; KULESUS; MULVEY, 2008).

Uma das mais importantes descobertas na área da saúde foi, sem dúvida, a utilização de antimicrobianos no tratamento de doenças infecciosas (MARTINEZ, 2009; GIEDRAITIENĖ et al., 2011; PERRON; BELL; QUESSY, 2008; HAWKEY; JONES, 2009). Porém, ao longo do tempo, surgiram dificuldades em relação ao tratamento de infecções bacterianas devido à multirresistência (GIEDRAITIENĖ et al., 2011). Denota-se, assim, um grande problema do ponto de vista clínico, uma vez que têm emergido agentes de infecções que não apresentavam sensibilidade para quaisquer dos antimicrobianos do arsenal terapêutico disponível. Nessas situações, cada vez mais frequentes, é necessário tomar decisões levando em conta os riscos para evolução clínica, combinações de medicamentos e opções de tratamentos. Frente à necessidade de transpor a resistência bacteriana, o profissional de saúde pode optar por doses de antimicrobianos maiores que as recomendadas, combinações medicamentosas, terapia prolongada, ou por combinações dessas estratégias, dada a gravidade dos efeitos colaterais adversos.

Mesmo dispondo de dados clínico-epidemiológicos e/ou demográficos, muitas vezes é difícil identificar a bactéria causadora da doença, assim como seu eventual caráter de multirresistência. Muitas vezes, os sintomas se confundem com os de outras doenças, dependendo do tipo de bactéria, do local onde a infecção está instalada e de fatores individuais, tais como idade, origem e histórico de saúde do paciente.

A população dispõe de informações acerca do controle de infecções, em diferentes níveis de qualidade. Contudo, muitas pessoas ainda sofrem de agravos causados por agentes bacterianos, multirresistentes ou não. A automedicação e a difícil identificação da doença infecciosa através dos sintomas favorecem a progressão da doença até o paciente procurar assistência de saúde. Alguns dos sintomas, como fadiga, diarreia, febre, dor de garganta, irritabilidade, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dores abdominais, erupções cutâneas, lesões e abscessos podem ser facilmente confundidos como sintomas de outras doenças, como gripe e estresse.

A pressão seletiva sofrida pelas bactérias no ambiente hospitalar devido ao uso de altas doses de antimicrobianos, sobretudo em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, aumenta probabilidade de adquirir resistência. Por isso, processos infecciosos causados por bactérias multirresistentes são muito relevantes no controle de infecções dentro e fora do hospital (GIEDRAITIENĖ et al., 2011; WENER et al., 2010; PATERSON; BONOMO, 2005). Atualmente, pode-se observar uma disseminação desses microrganismos em ambientes extra-hospitalares, onde anteriormente predominavam infecções por bactérias sensíveis aos antimicrobianos em geral (VAIDYA, 2011; KÜMMERER; HENNINGER, 2003), como casas de repouso e asilos, ambientes favoráveis à disseminação de bactérias comuns em hospitais (KÜMMERER; HENNINGER, 2003; PATERSON; BONOMO, 2005).

O desenvolvimento e a evolução de resistências a antimicrobianos podem ocorrer em surtos epidêmicos ou em ocorrência regular endêmica (PATERSON; BONOMO, 2005). Por essa razão, é importante identificar de forma precisa os fatores de risco ambientais a que o paciente está ou foi exposto, bem como escolher uma terapia apropriada o mais precocemente possível, a fim de reduzir as falhas no tratamento (WENER et al., 2010; RAMPHAL; AMBROSE, 2006).

No passado, surtos e epidemias foram fundamentais para impulsionar pesquisas sobre origens e causas das doenças infecciosas. Ainda que os pesquisadores da época não dispusessem de conceitos e métodos estatísticos ou modelos matemáticos bem elaborados, era possível realizar pesquisas simples e desenvolver teorias como forma de ampliar o conhecimento sobre a patologia infecciosa. No entanto, somente após os avanços das ciências biológicas e matemáticas é que foi possível abordar de forma mais adequada a questão da etiologia dos processos infecciosos, dos mecanismos de transmissão e locais de maior incidência.

No âmbito da matemática, o ajuste de um modelo de regressão como ferramenta alternativa para comprovação de hipóteses é umas das metodologias estatísticas mais

exploradas (NELDER; WEDDERBURN, 1972; CHARNET et al., 2008; JOHNSON; KOTZ, 1969). A capacidade de relacionar uma variável desfecho com variáveis explicativas possibilita elaborar diversos cenários de interesse (CHARNET et al., 2008).

Para variáveis discretas, como o número de antimicrobianos aos quais uma dada bactéria é resistente, existem alguns modelos que podem ser implementados e que são adequados na maioria das situações (FADDY, 1997; FELLER, 1943; GROGGER; CARSON, 1991; GUPTA; GUPTA; TRIPATHI, 1996; GURMU, 1991; HINDE; DEMÉTRIO, 1998; MCCULAGH, 1980). No presente estudo, a metodologia utilizada destaca o fenômeno do excesso de zeros. A proposta da distribuição de probabilidade considera dois componentes, um para os zeros e outro para o processo de Poisson (NELDER; WEDDERBURN, 1972; HALL; SHEN, 2010; RIDOUT; DEMETRIO; HINDE, 1998). Casos de amostras com excesso de zeros aparecem em diversas áreas, como a Saúde Pública, os processos de controle e os estudos do trânsito (BOHONING; DIETZ; SCHLATTMANN, 1999; XIE; HE; GOH, 2001; CHIN; QUDDUS, 2003).

Embora os poucos estudos publicados que relacionam algum tipo de método de contagem de E.coli com uma distribuição para dados com excesso de zeros auxiliem ainda mais na compreensão das associações (GONZALES-BARRON; KERR; SHERIDAN, 2010; ROBINSON et al., 2009; SODHA, 2015), não há dados publicados que abordem as relações utilizadas neste estudo, especificamente.

Até onde se sabe, este é o primeiro estudo a analisar dados envolvendo número de resistência a antimicrobianos utilizando uma distribuição de Poisson inflada de zeros. Por essa razão, são menores as possibilidades de comparações com outros estudos.

1 JUSTIFICATIVA

De acordo com a literatura, a resistência bacteriana é um fator que influencia as taxas de morbidade e mortalidade, configurando-se como importante problema para os profissionais de saúde pública. Para além de seu impacto sobre o sofrimento humano, é possível perceber sua influência sobre economia, uma vez que os custos dos tratamentos a base de antimicrobianos são muito elevados (GIEDRAITIENĖ, 2011; AL-NAIEMI et al., 2006; HAWKEY; JONES, 2009). Ademais, como salienta Martínez (2009), a identificação do perfil de resistência é determinante no processo de tratamento e cura do indivíduo.

No que diz respeito à originalidade deste estudo, as associações investigadas envolvendo resistência a antimicrobianos e fatores de risco são relevantes por não se conhecer, na literatura, o emprego de modelos estatísticos que permitam uma abordagem conjunta de variáveis (demográficas e epidemiológicas) de interesse. Observou-se, desse modo, a necessidade de preencher uma questão ainda pouco discutida pela ciência. A nosso ver, compreender essas associações contribui para disseminar informações relevantes que podem auxiliar no direcionamento de esforços de prevenção, bem como para se preparar para os impactos das mudanças causadas pelo uso e/ou abuso de antimicrobianos. Do ponto de vista estatístico, o tratamento dos dados utilizando uma distribuição de Poisson inflada de zeros permite uma abordagem alternativa capaz de modelar esses dados sem incorrer em perda de informações.

Em pesquisa publicada em 2008, Ponce-de-Leon et al. constataram a presença de subpopulações de bactérias multirresistentes em amostras isoladas a partir de ambientes com altas pressões seletivas provocadas pelo uso dos antimicrobianos vigentes. Uma suposição determinante para a utilização de modelos estatísticos é o afastamento da hipótese de uma distribuição amostral de natureza sistemática. Os autores observaram a ocorrência de excesso de zeros (cepas bacterianas que não apresentam resistência aos antimicrobianos investigados) na distribuição das contagens, de modo que a utilização de um modelo inflado de zeros como a abordagem alternativa foi utilizada de forma bem sucedida. Posteriormente, excluindo-se as cepas multirresistentes da análise de dados, constataram-se melhoras no ajuste de todos os modelos de contagem considerados (PONCE-DE-LEON et al., 2008).

2 OBJETIVOS

O objetivo geral desta pesquisa foi analisar a resistência bacteriana a antimicrobianos em pacientes atendidos em diferentes unidades de saúde, para verificar a presença de associações entre o número de resistências a antimicrobianos e variáveis clínico-demográficas, bem como variáveis relacionadas ao histórico de saúde.

Como objetivos específicos, destacam-se: (i) analisar os fatores relacionados à resistência bacteriana, a partir de informações extraídas de pacientes com infecções do trato urinário adquiridas tanto em comunidade quanto em ambiente hospitalar¹; (ii) avaliar se existem diferenças no perfil de resistência bacteriana que justifiquem as associações investigadas neste estudo; e (iii) fazer inferência sobre diferenças aparentes nos perfis de resistência dos pacientes.

¹ O foco, nesse caso, não se restringe apenas aos contextos de saúde, e busca produzir informações com relevante potencial de aplicação prática nos âmbitos de vigilância e controle de resistência bacteriana na Saúde Pública, dentro das exigências de compatibilidade com critérios de investigação e consensos mundiais de práticas pertinentes ao problema.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Obtenção dos dados

A amostra de dados utilizada neste trabalho é formada de 332 observações resultantes de uroculturas com isolamento de *E. coli* com contagem $\geq 10^5$ UFC/mL, realizadas pelos laboratórios de bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)² e no Hospital Maternidade Municipal do Rio de Janeiro (HMMRJ)³ de maio a novembro de 2010.

3.2 Antibiograma

Para a realização do antibiograma, foram utilizados métodos laboratoriais convencionais para verificação da presença de cepas microbianas de *E. coli* (MURRAY et al., 2002). Esses métodos incluem, primordialmente, o isolamento do agente da infecção em ágar Müeller Hinton, em cuja superfície a bactéria é distribuída homogeneamente utilizando-se um *swab* estéril (semelhante a um cotonete). Discos de papel filtro contendo vários tipos de antimicrobianos são então posicionados a uma distância ideal entre eles e as bordas da placa de Petri. Posteriormente, são colocados em estufa e expostos a temperaturas entre 35-37°C por um período de 18-24 horas, permitindo o crescimento microbiano e a difusão no meio de cultura dos antimicrobianos (PEREIRA, 2009).

² Hospital-escola da Universidade do Estado do Rio de Janeiro que oferece assistência ambulatorial especializada em diversas áreas e subáreas médicas

³ Hospital-maternidade que oferece assistência ambulatorial nas áreas de ginecologia, obstetrícia, nutrição, odontologia, pediatria e fonoaudiologia (ALBUQUERQUE, 2011).

Figura 1 - Foto ilustrativa de teste de sensibilidade



Fonte: Página da Toxikon Corp. na internet⁴.

Após incubação em temperatura adequada, pode ocorrer crescimento bacteriano em volta do disco, ou seja, multiplicação de células devido a divisões binárias.

Em seguida, difunde-se o antimicrobiano, criando gradientes de concentração ao redor dos discos. Com isso, estabelece-se uma relação entre concentração e proximidade: quanto mais distante do disco, menor a concentração de antimicrobiano –(PEREIRA, 2009). É importante considerar que o procedimento em questão depende de padronização, pois os halos podem apresentar tamanhos diferentes dependendo do tipo de antimicrobiano no disco de papel e/ou da quantidade de células na placa. Nos anos 60, Bauer et al. (1966) elaboraram uma padronização, amplamente utilizada até os dias de hoje, ainda que com modificações (CLSI, 2010).

Através da medida do diâmetro dos halos de inibição, para cada um dos diferentes antimicrobianos testados, são utilizadas tabelas com limites de halos para cada antibiótico, o que permite a categorização da resistência, resistência intermediária e sensibilidade. Esses resultados são importantes subsídios para o estabelecimento de esquemas terapêuticos e para a abordagem epidemiológica dos processos infecciosos (PEREIRA, 2009).

⁴Disponível em: <http://www.toxikon.be/services/Microbiology_Pharma_Biotech.cfm>. Acesso em dez. 2015.

3.3 Seleção das variáveis

Com o objetivo de identificar inconsistências na base de dados, foi realizada uma verificação comparando algumas fichas preenchidas manualmente com o que foi transcrito para o *software* de tratamento de dados utilizado, Excel. Após a conferência, foi possível identificar compatibilidade entre as observações de ambas as ferramentas.

Como forma de aliar as informações ao foco do estudo, e levando em conta a plausibilidade biológica, definiram-se por dois critérios as variáveis a serem incluídas no modelo. Inicialmente, todas as covariáveis foram testadas em um modelo ZIP univariado com nível significância $p\text{-valor} < 0,20$; posteriormente, verificou-se a plausibilidade biológica da covariável. Para considerar o efeito da variável origem significativa, foi avaliada a possibilidade da adição de uma ou mais variáveis de interação.

Dessa maneira, foram selecionadas as seguintes variáveis explicativas: *origem* (maternidade, ambulatorial e hospitalar); *sexo*; *uso prévio de antibiótico* (não, sim); *tempo até a coleta do material para teste* (em dias). As variáveis *setor* e *tempo desde a última internação* foram incluídas, mas reparametrizadas de acordo com o fator de risco para infecção. Para a variável *setor*, adotaram-se as classificações: setor clínico (NESA, hematologia, cardiologia, neurologia, AMI, clínica médica, plantão geral, pediatria e nefrologia); setor cirúrgico (urologia, clínica cirúrgica, ginecologia e obstetrícia) e setor transplante. Para a variável *tempo desde a última internação*, adotaram-se as classificações: nunca internado; internado há mais de 6 meses e internado há menos de 6 meses.

A variável dependente do estudo é o número de antibióticos para os quais as cepas bacterianas apresentaram resistência, para cada indivíduo. Neste estudo, a unidade de análise estatística é o indivíduo/urocultura. Um exemplo do procedimento de contagem de resistências é demonstrado abaixo. Foi considerada multirresistente a bactéria (*E. coli*) que apresentou resistência a três ou mais classes de antibióticos.

Figura 2 - Exemplo do procedimento de contagem de resistência

PACIENTE	Antibiótico1	Antibiótico2	Antibiótico3	Antibiótico4	Antibiótico5	Nº de resistências
indivíduo1	sensível	resistente	sensível	sensível	sensível	1
indivíduo2	sensível	sensível	sensível	sensível	sensível	0
indivíduo3	sensível	sensível	sensível	sensível	sensível	0
indivíduo4	sensível	sensível	sensível	sensível	sensível	
indivíduo5	sensível	sensível	sensível	sensível	sensível	
indivíduo6	sensível	sensível	resistente	sensível	sensível	
indivíduo7	sensível	sensível	sensível	sensível	sensível	
indivíduo8	sensível	resistente	sensível	sensível	sensível	
indivíduo9	sensível	sensível	sensível	sensível	sensível	
indivíduo10	sensível	sensível	sensível	sensível	sensível	

Fonte: A autora, (2016).

Para determinar o número de resistências de cada unidade de análise, foram considerados os seguintes antibióticos: *Ampicilina*, *Ampicilina com Sulbactam*, *Amoxicilina com ácido clavulânico*, *Piperacilina com tazobactam*, *Nitrofurantoína*, *Cefalotina*, *Cefoxitina*, *Cefuroxima*, *Cefotaxima*, *Ceftazidima*, *Cefepime*, *Aztreonam*, *Imipenem*, *Meropenem*, *Norfloxacino*, *Trimetoprim-Sulfametoxazol*, *Gentamicina*, e *Amicacina*. Para evitar dupla contagem, foram excluídos antimicrobianos em desuso e combinações de dois ou mais tipos. O *Norfloxacino* foi mantido exclusivamente, pois é a *Quinolona* mais utilizada em infecções urinárias; apesar de apresentar ampla semelhança estrutural ao *Ciprofloxacino*, demonstra também grande superposição de resistência.

3.4 Modelagem

Para esta análise, utilizou-se um modelo da família de distribuições para dados de contagem. Esse critério foi adotado com base na característica da variável resposta. Em seguida, verificado o fenômeno de excesso de zeros na variável dependente, considerou-se a escolha de um modelo mais apropriado. Algumas estratégias de análise envolvem retirar ou transformar tais observações, causando perda de informação, dificuldade de interpretação dos resultados e viés de estimação (SERGIO, 2012).

O modelo considerado mais apropriado neste caso foi o modelo Poisson Inflado de Zero (ZIP), uma combinação de distribuições de Poisson, uma definida no intervalo $[0, +\infty)$ e uma Poisson degenerada que atribui probabilidades somente ao valor 0. Nesse contexto, a hipótese do modelo sugere que os dados da amostra são provenientes de processos com probabilidades distintas; é como se houvesse a capacidade de se distinguir entre os zeros

arbitrários (ao acaso) e os zeros estruturais (inevitáveis) e atribuir probabilidades distintas para tais eventos (HALL; SHEN, 2010; RIDOUT; DEMETRIO; HINDE, 1998; PONCE-DE-LEON et al., 2008; SERGIO, 2012].

Sob o pressuposto epidemiológico de que as covariáveis poderiam ser colineares, foi realizada uma avaliação da correlação e verificada a possibilidade de incluir uma interação no modelo completo. Inicialmente, a hipótese de interação entre tempo desde a última internação e uso de antimicrobianos foi testada e não apresentou significância ou melhora na qualidade do ajuste. Posteriormente, ao se considerar uma interação entre idade e origem do paciente, foram identificadas associações significativas na análise multivariada. Além disso, não foram encontrados resultados significativos que justificassem a presença da variável tempo até a coleta do material no modelo multivariado.

Por fim, considerando a interação e a significância nos modelos completos e reduzidos, foram ajustados dois modelos ZIP multivariado ajustando simultaneamente as duas partes do modelo, que podem ter os mesmos conjuntos de variáveis ou não. Ambos modelos foram comparados utilizando o Critério de Informação de Akaike (AIC) (AKAIKE, 1974).

- Modelo 1: modelo ZIP univariado com variável explicativa na parte de contagens, e com intercepto na parte dos zeros ($\beta_{0(zero)}$).

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x \mid \beta_{0(zero)} \quad (1)$$

- Modelo 2: modelo ZIP multivariado com as variáveis explicativas sexo, uso prévio de antimicrobianos, setor, tempo desde a última internação, e a interação entre origem e idade na parte de contagens, e com intercepto na parte dos zeros ($\beta_{0(zero)}$).

$$Y = \beta_0 + \beta_{sexo} x + \beta_{Uso\ antimic.} x + \beta_{Setor} x + \beta_{tempo\ ulit.\ internação} x + \beta_{Origem*Idade} x \mid \beta_{0(zero)} \quad (2)$$

- Modelo 3: modelo ZIP multivariado com as variáveis explicativas sexo, uso prévio de antimicrobianos, setor, tempo desde a última internação, e a interação entre origem e idade na parte de contagens, e com as variáveis explicativas uso prévio de antimicrobianos, tempo desde a última internação na parte dos zeros, e origem na parte dos zeros ($\beta_{i(zero)}$).

$$Y = \beta_0 + \beta_{sexo} x + \beta_{Uso\ antimic.} x + \beta_{Setor} x + \beta_{tempo\ ulit.\ internação} x +$$

$$\beta_{Origem*Idade}x + \beta_{0(zero)} + \beta_{Uso\ antimic.(zero)}x + \beta_{tempo\ ulit.internação(zero)}x + \beta_{Origem(zero)}x \quad (3)$$

3.4.1 Modelo Poisson

Utilizado em casos de distribuição direta, o modelo Poisson é um dos mais conhecidos e utilizados entre os modelos para dados de contagem.

3.4.1.1 Distribuição de Poisson

Definição: Uma variável aleatória Y segue uma distribuição Poisson se sua função de probabilidade (fp) é dada por:

$$f(y|\lambda) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^y}{y!}, \quad y = 0,1,2, \dots, \quad 0 \leq \lambda < \infty \quad (4)$$

Notação: $Y \sim \text{Poisson}(\lambda)$.

O valor esperado e a variância da distribuição Poisson são dados por:

$$E(Y) = \lambda \quad \text{e} \quad \text{Var}(Y) = \lambda \quad (5)$$

3.4.1.2 Modelo de Regressão Poisson

Sejam Y uma variável aleatória tal que $Y \sim \text{Poisson}(\lambda)$ e x um preditor linear de Y . Então, a parte sistemática x se relaciona com Y através de uma função de ligação logarítmica $g(\lambda) = \log \lambda$, desta forma temos que:

$$g(\lambda) = \log(\lambda) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (6)$$

onde, λ é a taxa média de ocorrência de eventos.

3.4.2 Modelo Poisson Inflado de Zeros (ZIP)

O modelo ZIP é um dos mais utilizados entre os modelos para dados de contagem com excesso de zeros, quando observamos em uma distribuição discreta de Poisson com maior quantidade de zero que um modelo padrão suporta (HALL; SHEN, 2010; RIDOUT; DEMETRIO; HINDE, 1998).

3.4.2.1 Distribuição de Poisson Inflada de Zeros

Sejam dados distribuídos de forma discreta no conjunto dos inteiros positivos (\mathbb{Z}) contendo grande quantidade de observações no extremo igual a zero, a função de probabilidade considera que existe um processo com probabilidades distintas para valores iguais a 0 e maiores que 0.

Definição: Uma variável aleatória segue uma distribuição Poisson inflada de zeros se sua fp for dada por:

$$P(Y = y) = \begin{cases} p + (1 - p)e^{-\lambda} & , y = 0 \\ (1 - p)\frac{e^{-\lambda}\lambda^y}{y!} & , y = 1, 2, 3, \dots \end{cases} \quad (7)$$

onde, $0 \leq p < 1$, $\lambda > 0$. O parâmetro p pode ser interpretado como a proporção de zeros e λ , como a taxa média de ocorrência de eventos em uma unidade de tempo, também conhecida como parâmetro de intensidade.

Notação: $Y \sim \text{ZIP}(\lambda, p)$

O valor esperado e a variância da distribuição ZIP são dados por:

$$E(Y) = (1 - p)\lambda \quad \text{e} \quad \text{Var}(Y) = \lambda(1 - p)(1 - p\lambda) \quad (8)$$

3.4.2.2 Modelo de Regressão de Poisson Inflada de Zeros

Seja Y uma variável aleatória tal que $Y \sim ZIP(\lambda, p)$ e seja x um preditor linear de Y , então, a parte sistemática x se relaciona com Y através de uma função de ligação logarítmica $g(\lambda) = \log \lambda$ e através da função logit $h(p) = \log\left(\frac{p}{1-p}\right)$. O modelo ZIP pode ajustar simultaneamente as duas partes do modelo, utilizando ou não o mesmo conjunto de covariáveis. Dessa forma temos que:

$$\begin{cases} g(\lambda) = \log(\lambda) = \beta_0 + \beta_1 x \\ h(p) = \log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 x \end{cases} \quad (9)$$

onde, $0 \leq p < 1$, $\lambda > 0$. O parâmetro p pode ser interpretado como a proporção de zeros arbitrários e λ como a taxa média de ocorrência de eventos.

4 FATORES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE *ESCHERICHIA COLI* CAUSADORAS DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO (ARTIGO CIENTÍFICO)

Autores: Vanessa Felix do Nascimento Sergio, Eduardo Ribeiro Almeida de Castro, Claudia Patrícia Albuquerque de Carvalho Seraphim, José Augusto Adler Pereira, Antônio Ponce de Leon

A ser submetido ao *Cad. Saúde Pública*

Resumo

Cepas de *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) são as principais causadoras de infecções do trato urinário. O objetivo deste estudo é analisar o padrão de resistência de bactérias *E.coli* a um grupo de antimicrobianos, em ambiente comunitário e hospitalar.

A população de estudo é constituída a partir de duas fontes: (i) resultados de antibiogramas de uroculturas com isolamento de *E.coli* com contagem $\geq 10^5$ UFC/mL; (ii) fichas de informação pessoal do paciente. Os antibiogramas foram realizados nos laboratórios de bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e no Hospital Maternidade Municipal do Rio de Janeiro (HMMRJ), de maio a novembro de 2010. Para analisar a associação entre o número de antimicrobianos para os quais as bactérias foram resistentes e covariáveis relacionadas ao contexto epidemiológico, foi utilizado um modelo da família de distribuições para dados de contagem, o modelo Poisson Inflado de Zeros (ZIP). Os resultados indicam que o uso prévio de antibiótico aumenta a taxa de resistência em cerca de 2,4 vezes (95% IC: 1,98;3,08) comparado ao grupo que não teve registro de utilização prévia. O efeito da internação indica que bactérias em pacientes internados há mais de seis meses têm aumento da taxa de resistência em cerca de 13% (95% IC: - 12%;45 %) em comparação com quem nunca esteve internado (linha de base), e apresentam uma taxa 56% maior (95% IC: 25%;95 %) em pessoas que estiveram internadas há menos de 6 meses, em comparação com a linha de base. Por fim, o presente estudo ressalta a importância de como a compreensão de todo contexto que envolve a resistência bacteriana pode contribuir para melhoria dos indicadores de saúde relacionados às infecções do trato urinário dentro e fora do hospital.

Palavras-chave: *Escherichia coli*, Infecções do trato urinário, Resistência a antimicrobianos, Multirresistência, Poisson inflada de zeros.

Introdução

A perspectiva em relação às doenças infecciosas mudou após a descoberta do efeito terapêutico dos antibióticos, criando novas expectativas em relação ao tratamento. Desde então, a resistência bacteriana passou a ser objeto de pesquisa em diversos estudos (TAVARES, 2009).

Sabe-se que as bactérias possuem diversos mecanismos que permitem a transferência do gene de resistência, impedindo a ação de drogas (LASTOURS et al., 2010; GIEDRAITIENĖ et al., 2011). Por essa razão, a expansão da antibioticoterapia acabou resultando no fenômeno genético de aquisição e propagação do gene de resistência, provocado pelo uso excessivo de vários antimicrobianos, sobretudo no ambiente hospitalar (TAVARES, 2009; PEREIRA, 2009; LASTOURS et al., 2010; GIEDRAITIENĖ et al., 2011; GONZÁLEZ et al., 2004).

Quando há resistência a três ou mais classes de antimicrobianos, considera-se o conceito de *multirresistência bacteriana* (MAYER, 1988; LEAVITT et al., 2010; VAIDYA, 2011). Uma vez adquiridos, os genes de resistência não são facilmente perdidos. Em vez disso, eles se tornam parte relativamente estável do genoma, podendo juntar-se a outros já existentes, ampliando, assim, o padrão de resistência (GIEDRAITIENĖ et al., 2011).

O caráter evolutivo da resistência das bactérias interfere nas práticas terapêuticas, nas taxas de mortalidade, e nos custos de tratamentos, uma vez que a presença de bactérias multirresistentes limita as opções de tratamento, prolonga o tempo de terapia e de internação hospitalar (PEREIRA, 2009; LASTOURS et al., 2010; GIEDRAITIENĖ et al., 2011).

Para contornar o fenômeno, tecnologias de investigação, estratégias de prevenção e controle, informações epidemiológicas e comportamentais têm sido empregadas por especialistas no desafio terapêutico no controle biológico de bactérias multirresistentes. Oferecer medicamentos que, no seu papel funcional primário, contornem a resistência dos genes é um grande desafio para a pesquisa em microbiologia, assim como para modelos de gestão da saúde pública.

A pressão sofrida no ambiente hospitalar devido ao recebimento de altas doses de antibióticos, sobretudo em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, provoca nos micro-organismos maior possibilidade de adquirir resistência. Por essa razão, quadros infecciosos causados por bactérias multirresistentes são uma importante questão nos

programas de controle de infecções, dentro e fora do hospital (GIEDRAITIENĖ et al., 2011; WENER et al., 2010; PATERSON; BONOMO, 2005).

Na maioria dos países, não existem pesquisas que disponham de dados precisos sobre mortalidade por infecções bacterianas (HOWELL, 2013). Nos Estados Unidos, porém, estima-se que o custo anual do sistema de saúde com infecções resistentes já esteja entre 21 e 34 bilhões de dólares (SPELLBERG; BLASER; GUIDOS, 2011). No Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) dispõe do Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares, que estabelece regras sobre diagnóstico e notificação de microorganismo multirresistente (AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013). Tal sistema regulamenta as Comissões/Serviços de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH/SCIH) nos hospitais do Brasil.

A bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*) é um bacilo Gram-negativo da família *Enterobacteriaceae* e um dos principais agentes etiológicos de infecções do trato urinário (ITU) (ALBUQUERQUE, 2011; MURRAY et al., 2002; DHAKAL; KULESUS; MULVEY, 2008). As ITUs são as doenças infecciosas mais comuns no mundo e atingem principalmente as mulheres, cuja característica anatômica do trato urogenital as torna mais suscetíveis a infecções. Outros tipos de microrganismos também podem causar ITUs, por exemplo, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Proteus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa* e *Enterococcus spp*. Entretanto, cepas de *E.coli* uropatogênica (UPEC) ainda são os principais causadores de ITUs (DHAKAL; KULESUS; MULVEY, 2008).

O objetivo central deste trabalho é analisar o padrão de resistência de bactérias *E. coli* a um grupo de antimicrobianos, buscando avaliar as associações presentes. Para tanto, a análise estatística do perfil de resistências de *E. coli* em infecções urinárias foi realizada utilizando-se um modelo de Poisson Inflado de Zeros (ZIP).

Após investigação, não foram encontrados dados publicados envolvendo associações entre número de resistência a antimicrobianos e fatores de risco em potencial considerados relevantes no contexto das infecções do trato urinário. Portanto, até onde os autores têm conhecimento, este estudo é o primeiro a analisar dados a partir dessa perspectiva. Ainda que haja estudos anteriores que apresentam métodos de contagem de *E. coli* relacionados à distribuição de Poisson inflada de zeros (GONZALES-BARRON et al., 2010; ROBINSON et al., 2009; SODHA et al., 2015), corroborando para compreensão dessas relações, as diferenças nos desenhos dos estudos não permitem comparações.

Material e métodos

Este é um estudo transversal realizado segundo uma base de dados formada a partir de duas fontes: (i) resultados de antibiogramas de uroculturas com isolamento de *E.coli* com contagem $\geq 10^5$ UFC/mL realizados nos laboratórios de bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e no Hospital Maternidade Municipal do Rio de Janeiro (HMMRJ), de maio a novembro de 2010; (ii) informações relacionadas às condições de saúde e fatores relevantes no contexto epidemiológico retiradas das fichas de informação pessoal do paciente. Não foram incluídos na amostra pacientes cujos registros laboratoriais estavam incompletos, prontuários que não continham histórico clínico correto e/ou completo, e prontuários que não puderam ser consultados por questões administrativas.

Como forma de garantir a qualidade dos dados, uma verificação comparou fichas preenchidas manualmente com a base de dados para assegurar a compatibilidade entre os instrumentos.

Definiu-se como variável desfecho o número de diferentes antibióticos de emprego clínico para os quais as cepas bacterianas, isoladas a partir de urina, apresentaram resistência. A unidade de análise estatística foi o indivíduo/urocultura. Para determinar o desfecho de saúde principal, foram considerados os seguintes antibióticos: *Ampicilina*, *Ampicilina com Sulbactam*, *Amoxicilina com ácido clavulânico*, *Piperacilina com tazobactam*, *Nitrofurantoína*, *Cefalotina*, *Cefoxitina*, *Cefuroxima*, *Cefotaxima*, *Ceftazidima*, *Cefepime*, *Áztreonam*, *Imipenem*, *Meropenem*, *Norfloxacino*, *Trimetoprim-Sulfametoxazol*, *Gentamicina*, e *Amicacina*.

As variáveis explicativas consideradas foram: *origem* (maternidade, ambulatorial e hospitalar); *sexo*; *uso prévio de antibiótico* (não, sim); *tempo até a coleta do material para teste* (em dias). Além dessas, foram consideradas as variáveis *setor de atendimento no hospital* e *tempo decorrido desde a última internação*, ambas agrupadas de acordo com o risco para infecção. Com relação à primeira variável, foram adotadas as classificações: setor clínico (NESA, hematologia, cardiologia, neurologia, AMI, clínica médica, plantão geral, pediatria e nefrologia); setor cirúrgico (urologia, clínica cirúrgica, ginecologia e obstetrícia) e setor de transplante. Para a segunda variável, adotaram-se as classificações: “nunca internado”; “esteve internado há mais de 6 meses” e “esteve internado há menos de 6 meses”.

Para esta análise, foi utilizado um modelo da família de distribuições para dados de contagem (NELDER; WEDDERBURN, 1972), critério adotado com base na característica da variável desfecho. Em seguida, verificado o fenômeno de excesso de zeros, foi proposto o modelo ZIP, que consiste em uma combinação de duas distribuições de probabilidade, uma Poisson definida no intervalo $[0, +\infty)$ e uma Poisson degenerada que atribui probabilidades somente ao valor 0 (PONCE-DE-LEON et al., 2008; HALL; SHEN, 2010; RIDOUT; DEMETRIO; HINDE, 1998). O modelo ZIP é um dos mais utilizados para descrever dados de contagem quando a respectiva distribuição apresenta quantidade maior de observações iguais a zero do que um modelo de Poisson padrão permitiria (HALL; SHEN, 2010; RIDOUT; DEMETRIO; HINDE, 1998).

Todos os modelos, completos e reduzidos, foram comparados utilizando-se o Critério de Informação de Akaike (AIC) (AKAIKE, 1974). Para a escolha do melhor modelo foram comparados um modelo linear Poisson padrão e um modelo ZIP, ambos multivariados. Os valores de AIC encontrados no modelo Poisson (1231,26; 11 graus de liberdade) e no modelo ZIP (1171,18; 12 graus de liberdade) sugerem uma vantagem na escolha do segundo modelo.

A identificação das covariáveis associadas ao desfecho foi realizada através de uma análise univariada utilizando o modelo ZIP, sendo consideradas adequadas as covariáveis *idade*, *setor*, *sexo* e *uso prévio de antibiótico*, que apresentaram p -valor $< 0,20$. Além da análise univariada, foi levada em conta a plausibilidade biológica para a seleção das covariáveis. Sendo assim, as covariáveis *origem*, *tempo desde a última internação* e *tempo até a coleta do material* foram incluídas no modelo completo.

Sob o pressuposto epidemiológico de que as covariáveis poderiam ser colineares, foi verificada a possibilidade de incluir uma interação no modelo ZIP multivariado. Inicialmente, a hipótese de interação entre tempo desde a última internação e uso de antimicrobianos foi testada e não apresentou significância ou qualquer melhora na qualidade do ajuste. Posteriormente, ao se considerar uma interação entre idade e origem do paciente, foram identificadas associações significativas na análise multivariada. Além disso, não foram encontrados resultados significativos que justificassem a presença da variável *tempo até a coleta do material* no modelo multivariado.

Foram considerados modelos ZIP ajustando simultaneamente as duas partes do modelo, que podem ter os mesmos conjuntos de variáveis preditoras ou não. Inicialmente, adicionando variáveis e interações biologicamente plausíveis na parte Poisson e mantendo apenas o intercepto na parte logística, e, em seguida, adicionando variáveis em ambas as partes do modelo.

Por fim, considerando a interação e a significância nos modelos completos e reduzidos, foram selecionados os seguintes modelos ZIP, apresentados na tabela 2:

- modelo 1: modelo ZIP univariado com variável explicativa para taxas de resistências, e apenas o intercepto para explicar o excesso de zeros;
- modelo 2: modelo ZIP multivariado com as variáveis explicativas *sexo*, *uso prévio de antimicrobianos*, *setor*, *tempo desde a última internação*, e a interação entre origem e idade para taxas de resistências, e apenas o intercepto para explicar o excesso de zeros;
- modelo 3: modelo ZIP multivariado com as variáveis explicativas *sexo*, *uso prévio de antimicrobianos*, *setor*, *tempo desde a última internação*, e a interação entre origem e idade para taxas de resistências, e com as variáveis explicativas *uso prévio de antimicrobianos*, *tempo desde a última internação* na parte dos zeros, e *origem* para explicar o excesso de zeros.

As análises foram feitas utilizando o pacote *pscl*, da plataforma R *version 3.2.3*. Esse pacote ajusta modelos de regressão Poisson e Binomial Negativa para dados de contagens truncados ou inflados de zeros (ZEILEIS; KLEIBER; JACKMAN, 2008).

O presente estudo foi conduzido de acordo com os padrões estabelecidos pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Social/UERJ.

Resultados

Dos 332 perfis de resistência, 42% foram sensíveis a todos os antimicrobianos. No que diz respeito aos perfis dos pacientes, há uma alta prevalência de mulheres na amostra, em razão da localização do estudo no HMMRJ. Cerca de 73% não fizeram uso prévio de antibióticos. É possível ressaltar ainda a predominância de indivíduos que nunca estiveram internados. A idade dos pacientes varia entre 1 e 92 anos, com média igual a 49,6 anos e desvio padrão igual a 22,37. Os dados da tabela 1 apresentam as estatísticas descritivas com relação às variáveis utilizadas.

Tabela 1 - Estatísticas descritivas do número de antimicrobianos aos quais as bactérias foram resistentes, segundo covariáveis selecionadas

	n	%	média	mediana	mínimo	máximo	desvio padrão	<i>p</i>
Origem								
Maternidade	79	23,8%	1,15	0	0	13	2,27	0,66
Ambulatorial	193	58,1%	1,92	1	0	18	2,65	0,37
Hospitalar	60	18,1%	2,22	1,5	0	14	2,45	0,25
Setor								
Clínico	127	38,3%	1,79	1	0	14	2,11	0,35
Cirúrgico	175	52,7%	1,74	1	0	18	2,83	0,49
Transplante	30	9,0%	2,13	1	0	9	2,6	0,3
Sexo								
Feminino	267	80,4%	1,65	1	0	18	2,31	0,43
Masculino	65	19,6%	2,36	1	0	16	3,35	0,35
Uso prévio de antibiótico								
Não	244	73,5%	1,03	0	0	9	1,41	0,52
Sim	88	26,5%	3,9	3	0	18	3,62	0,12
Tempo desde a última internação								
Nunca	225	67,8%	1,3	1	0	14	1,8	0,48
Mais de 6 meses	62	18,7%	1,87	1,5	0	12	2,23	0,34
Menos de 6 meses	45	13,6%	4,13	2	0	18	4,34	0,15
Idade								
01-20 anos	49	14,8%	1,69	0	0	14	3,11	0,55
21-40 anos	70	21,1%	1,23	0	0	11	1,86	0,51
41-60 anos	83	25,0%	1,77	1	0	9	2,08	0,37
60 ou mais	130	39,2%	2,15	1,5	0	18	2,87	0,34
Nº de resistências								
	-	-	1,79	1	0	18	2,55	0,42
Total	332	100%						

p é a proporção de zeros em cada subgrupo; média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão são estatísticas da resistência em cada grupo.

Fonte: A autora, (2016).

No modelo 2, foi ajustado um modelo de regressão ZIP com variáveis explicativas para a taxa de resistência e sem variáveis explicativas para o componente que modela os zeros. Nesse caso, o efeito da variável sexo não foi significativo, ou seja, não há diferença na taxa de resistência para homens e mulheres. Todos os demais efeitos foram significativos. Em indivíduos que fizeram uso prévio de antibiótico, a taxa de resistência é 2,47 vezes maior (95% IC: 1,98;3,08) comparado aos que não utilizaram. No setor cirúrgico, a taxa de resistência é cerca de 27% maior (95% IC: 3%;57%) quando comparada ao setor clínico (linha de base). No setor transplante, a taxa de resistência é cerca de 25% maior (95% IC: -8%;68%) quando comparada ao mesmo grupo. Para a variável tempo desde a última

internação, o efeito indica que se espera de um indivíduo que esteve internado há mais de 6 meses uma taxa de resistência cerca de 13% maior (95% IC: - 12%;45 %) em comparação com quem nunca esteve internado (linha de base), e uma taxa 56% maior (95% IC: 25%;95 %) em pessoas que estiveram internadas há menos de 6 meses em comparação com a linha de base.

No modelo 3, fato semelhante foi observado em relação à tendência das variáveis. Entretanto, o modelo apresentou ausência no efeito da interação para a taxa de resistência. A fim de associar os zeros aleatórios às variáveis explicativas, foram selecionadas as covariáveis uso prévio de antimicrobiano, setor e origem. Apenas as variáveis uso prévio de antimicrobiano e origem apresentaram significância estatística. O efeito em quem fez uso prévio de antimicrobiano reduziria em cerca de 80% (95% IC: 43%;93%) a observação de zeros arbitrários, ou seja, o uso de antimicrobiano reduz a probabilidade de apresentar sensibilidade ao medicamento. Por último, pacientes provenientes do ambulatório e hospitalizados reduziriam em cerca de 72% (95% IC: 39%;87%) e 88% (95% IC: 36%;98%) as chances de observações zero (multissensível).

Tabela 2 – Razões de taxas e razões de chances resultantes dos modelos ajustados e respectivos intervalos de confiança

31

	MODELO 1				MODELO 2				MODELO 3			
	RT	IC 95%	<i>p</i> -valor		RT	IC 95%	<i>p</i> -valor		RT	IC 95%	<i>p</i> -valor	
Intercepto	-	-	-	-	2,2	1,01	4,83	0,049	2,32	0,99	5,44	0,053
Origem												
Maternidade (ref.)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ambulatorial	0,99	0,75	1,32	0,971	0,43	0,19	0,99	0,047	0,44	0,17	1,07	0,072
Hospitalar	0,98	0,72	1,35	0,926	0,77	0,3	1,96	0,582	0,83	0,31	2,28	0,721
<i>p</i>	0,62	0,49	0,79	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-
Setor												
Clínico (ref.)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cirúrgico	1,23	1,03	1,48	0,027	1,27	1,03	1,57	0,025	1,28	1,04	1,59	0,021
Transplante	1,14	0,85	1,53	0,378	1,25	0,92	1,68	0,149	1,23	0,91	1,66	0,175
<i>p</i>	0,62	0,49	0,79	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexo												
Feminino (ref.)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Masculino	1,31	1,08	1,59	0,006	1,18	0,96	1,46	0,12	1,2	0,98	1,49	0,087
<i>p</i>	0,61	0,48	0,78	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-
Uso prévio de antibiótico												
Não (ref.)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sim	2,84	2,32	3,48	<0,001	2,47	1,98	3,08	<0,001	2,15	1,74	2,65	<0,001
<i>p</i>	0,39	0,27	0,57	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-
Tempo desde a última internação												
Nunca (ref.)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mais de 6 meses	1,22	0,96	1,55	0,098	1,13	0,88	1,45	0,335	1,13	0,87	1,46	0,357
Menos de 6 meses	2,23	1,82	2,73	<0,001	1,56	1,25	1,95	<0,001	1,56	1,24	1,96	<0,001

continua

	<i>p</i>	0,54	0,41	0,71	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-
Idade													
	Idade	1,01	0,99	1,01	0,089	0,97	0,95	0,99	0,047	0,98	0,96	1,02	0,394
	<i>p</i>	0,61	0,47	0,77	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-
Origem*Idade													
	Ambulatorial*Idade	-	-	-	-	1,03	1,01	1,06	0,02	1,02	0,99	1,05	0,23
	Hospitalar*Idade	-	-	-	-	1,02	0,99	1,04	0,199	1,01	0,97	1,04	0,795
		RC	IC 95%	<i>p</i>-valor		RC	IC 95%	<i>p</i>-valor		RC	IC 95%	<i>p</i>-valor	
Zero (intercepto)		-	-	-	-	0,35	0,23	0,53	<0,001	1,93	1,11	3,37	0,019
Origem													
	Ambulatorial	-	-	-	-	-	-	-	-	0,28	0,13	0,61	0,001
	Hospitalar	-	-	-	-	-	-	-	-	0,12	0,02	0,64	0,012
Uso prévio de antibiótico													
	Sim	-	-	-	-	-	-	-	-	0,201	0,07	0,57	0,002
Tempo desde a última internação													
	Mais de 6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	0,86	0,34	2,15	0,741
	Menos de 6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	0,76	0,24	2,37	0,633

p é a proporção estimada da população de zeros; RC é razão de chances; RT é razão de taxas; (ref.) indica a categoria de referência; Modelo 1: modelo ZIP univariado com variável explicativa na parte de contagens, e com apenas o intercepto na parte dos zeros; Modelo 2: modelo ZIP multivariado com as variáveis explicativas sexo, uso prévio de antimicrobianos, setor, tempo desde a última internação, e a interação entre origem e idade na parte de contagens, e com intercepto na parte dos zeros; Modelo 3: modelo ZIP multivariado com as variáveis explicativas sexo, uso prévio de antimicrobianos, setor, tempo desde a última internação, e a interação entre origem e idade na parte de contagens, e com as variáveis explicativas uso prévio de antimicrobianos, tempo desde a última internação na parte dos zeros, e origem na parte dos zeros.

Fonte: A autora, (2016).

Discussão

No contexto da resistência relacionada às ITUs, os resultados obtidos neste estudo apresentam associações significativas entre o número de antimicrobianos aos quais as bactérias foram resistentes e as variáveis explicativas consideradas relevantes. Na tabela 1, é possível notar a presença de bactérias multirresistentes nos três locais de origem. Mesmo as instituições pesquisadas (HUPE e HMMRJ) tendo diferentes perfis de usuários, foi possível constatar similaridade em relação à multirresistência. O padrão de resistência a antimicrobianos no ambulatório não está totalmente independente do hospitalar; esses achados podem ser explicados pela dispersão de bactérias multirresistentes em ambiente comunitário. Como já foi descrito em outros estudos (MARKLE; FISHER; SMEGO JUNIOR, 2015; CANTON; COQUE; BAQUERO, 2003; SHETTY; BARNES, 2003), a resistência a antimicrobianos parece estar disseminada, e não é mais possível garantir que esteja significativamente restrita ao ambiente hospitalar.

É importante ressaltar que a internação, isoladamente, não é um fator determinante para infecção por bactéria resistente. A presença em ambiente hospitalar, de fato, aumenta o risco de adquirir infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), mas, de acordo com as evidências deste estudo, outros fatores de risco, como tempo de internação, internação prévia e emprego recente de antimicrobianos podem estar associados às ITUs isoladamente, ou em conjunto.

Essa análise reforça a importância da compreensão de todo contexto que envolve a resistência bacteriana, disseminando informações relevantes que podem auxiliar no direcionamento de esforços de prevenção de infecções e contribuir para melhoria dos indicadores de saúde relacionados às ITUs dentro e fora do hospital.

Devido ao fato de que a amostra utilizada não foi desenhada para este estudo, foram encontradas limitações com relação à inclusão de outras variáveis clínico-epidemiológicas que pudessem influenciar na força das associações, como, por exemplo, local de residência e consumo médio de antibióticos nos setores hospitalares. Apesar das limitações, os instrumentos utilizados permitiram resultados aceitáveis, no sentido de ser capaz de detectar associações significativas em potencial com o desfecho. Além disso, torna-se difícil fazer inferências sobre diferenças aparentes entre este e outros estudos, pois não foram encontrados dados publicados com desenho de estudo semelhante ao abordado neste trabalho.

A par da relevância do problema, é pertinente reconhecer a importância de obter dados mais completos e de longo prazo, aumentando, assim, a complexidade crítica e permitindo monitorar os impactos das mudanças causadas pelo abuso de antimicrobianos ao longo do tempo.

Com relação aos dados, pode-se destacar que o efeito do uso de antimicrobiano pode ser um importante fator para surgimento de infecções urinárias por germes resistentes. A forte associação observada entre uso prévio de antibióticos e o número de antibióticos para os quais aparece resistência corrobora o princípio de que o uso (e o abuso) de antibióticos determinam uma importante pressão seletiva sobre microorganismos, o que se manifesta nos perfis de resistência dos agentes de infecção. Os profissionais de saúde devem estar atentos ao grave problema da automedicação, bem como para as prescrições de antimicrobianos que, com frequência preocupantemente alta, são inadequadas quanto aos esquemas terapêuticos, podendo determinar não só condições de não controle da infecção, mas também elevados níveis de pressão seletiva. De fato, é sempre necessário obter do paciente o máximo de informações, no sentido de subsidiar a prescrição de antimicrobianos (empírica ou embasada por laudo bacteriológico), com o propósito de maximizar a eficiência e minimizar os efeitos colaterais, incluindo o problema da pressão seletiva causada pela terapia antimicrobiana.

Com relação à idade, é fato reconhecido a diminuição das defesas imunológicas com o envelhecimento. Entretanto, nesta análise, a idade não demonstrou ser fator determinante para resistência. Infere-se que é possível que a amostra não inclua em sua composição indivíduos em faixas etárias determinantes e adequadas à análise deste estudo.

No que diz respeito aos ambientes hospitalares, os setores cirúrgico e de transplantes estão relacionados a contextos de processos invasivos que favorecem colonização e infecção em ambiente de alta pressão seletiva. É pertinente ressaltar o fato de que, no setor cirúrgico, os fatores de risco de maior relevância são cirurgias não limpas, internação na urologia e na ginecologia.

Nos países em desenvolvimento, o problema da resistência a antimicrobianos está disseminado (SARWARI; KHAKOO, 2015). Os efeitos associados às bactérias resistentes são similares em todo o mundo. No entanto, é necessário conhecer o padrão específico brasileiro, mesmo sabendo que além das limitações econômicas presentes na maioria dos serviços públicos de saúde, outras questões limitam os avanços das pesquisas e informações bacteriológicas no Brasil: recursos humanos, instalações laboratoriais inadequadas, medicamentos falsificados, controle de qualidade, disseminação de informações e critérios interpretativos.

Por fim, este estudo pode ser fundamental na sua potencial contribuição para pesquisas futuras. Sabemos que é necessário investigar com maior rigor a magnitude das relações biológicas, clínicas e epidemiológicas que envolvem a resistência a antimicrobianos. É imprescindível explorar de forma mais eficiente a grande quantidade de informações produzidas diariamente, a partir de fatores relevantes que podem ajudar a fornecer de forma fidedigna elementos úteis para a identificação da abordagem adequada das questões relacionadas à resistência a antimicrobianos, em vários níveis de atividade em saúde.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Nota Técnica n° 1/2013* – Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes. Brasília: ANVISA, 2013.

AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, Boston, v. 19, n. 6, p. 716-723, 1974.

ALBUQUERQUE, C. S. *Análise do perfil de resistência de cepas de Escherichia coli isoladas em urinocultura e dos fatores de risco para infecção do trato urinário por Escherichia coli*. 2011. 80 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica Humana) Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2011.

CANTON, R; COQUE, T; BAQUERO, F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infec Dis*, v. 16, n. 4, p. 315-325, ago. 2003.

DHAKAL, B. K.; KULESUS, R. R.; MULVEY, M. A. Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic Escherichia coli. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 38, n. supl. 2, p. 2-11, 2008.

GIEDRAITIENĖ, A. Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. *Medicina* (Kaunas), v. 47, n. 3, p. 137-146, 2011.

GONZALES-BARRON, U. et al. Count data distributions and their zero-modified equivalents as a framework for modelling microbial data with a relatively high occurrence of zero counts. *Int J Food Microbiol*, v. 136, n. 3, p. 268-277, 2010.

GONZÁLEZ, G. Integrones y cassettes genéticos de resistencia: estructura y rol frente a los antibacterianos. *Rev Méd Chile*, v. 132, p. 619-626, 2004.

HALL, D. B.; SHEN, J. Robust Estimation for Zero-Inflated Poisson Regression. *Scandinavian Journal of Statistics*, v. 37, n. 2, p. 237-252, 2010. DOI: 10.1111/j.1467-9469.2009.00657

HOWELL, L. (Org.) Global risks 2013: octava edición. Ginebra: Foro Económico Mundial, 2013.

LASTOURS, V. et al. Independent Behavior of Commensal Flora for Carriage of Fluoroquinolone-Resistant Bacteria in Patients at Admission. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 12, p. 5193-5200, 2010.

LEAVITT, A. et al. Molecular Epidemiology, Sequence Types, and Plasmid Analyses of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Israel. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 7, p. 3002-3006, 2010.

MARKLE, W. H.; FISHER, M. A.; SMEGO JUNIOR, R. A. *Doenças emergentes e resistência a antimicrobianos: Compreendendo a Saúde Global*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed-Mc Graw Hill, 2015.

MAYER, L. W. Use of Plasmid Profiles in Epidemiologic Surveillance of Disease Outbreaks and in Tracing the Transmission of Antibiotic Resistance. *Clin Microbiol Rev*, v. 1, n. 2, p. 228-243, 1988.

MURRAY, P. R. et al. *Medical microbiology*. 4ª ed. St. Louis: Mosby, 2002.

NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society Soc. A*, v. 135, n. 3, p. 370-384, 1972.

PATERSON, D. L.; BONOMO, R. A. Extended – Spectrum Beta lactamases: a Clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 18, n. 4, p. 657–686, 2005.

PEREIRA, J. A. A. Antibióticos destroem seres vivos, mas as bactérias podem resistir. *Revista SODEBRAS*, v. 4, n. 38, fev. 2009.

PONCE-DE-LEON, A. C. M. et al. Antimicrobial Resistance Patterns in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a comparison between nosocomial and community environments. *Revista SODEBRAS*, v. 3, n. 33, p. 1-13, set. 2008.

RIDOUT, M. S.; DEMETRIO, C. G. B., HINDE, J. P. Models for counts data with many zeros. *Proceedings of the XIXth International Biometric Conference*, Cape Town, 1998. 179-192.

ROBINSON, S. E. et al. Quantifying within and between-animal variation and uncertainty associated with counts of *Escherichia coli* O157 occurring in naturally infected cattle faeces. *JR Soc Interface*, v. 6, n. 31, p. 169-177, 2009.

SARWARI, A. R.; KHAKOO, R. A. Doenças emergentes e resistência a antimicrobianos. In: MARKLE, W. H.; FISHER, M. A.; SMEGO JUNIOR, R. A. (Org.). *Compreendendo a Saúde Global*. 2ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2015.

SHETTY. A.; BARNES, R. A. Community-acquired MRSA infection in a child, 2003. *J Hosp Infec*, v. 53, n. 4, p. 315, 2003.

SODHA, S. V. et al. National patterns of Escherichia coli O157 infections, USA, 1996–2011. *Epidemiology and Infection*, v. 143, n. 2, p. 267-273, 2015.

SPELLBERG, B et al. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, supl. 5, p. S397-428, 2011.

TAVARES, W. *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. 2ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.

VAIDYA, V. K. Horizontal transfer of antimicrobial resistance by extended spectrum β lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Laboratory Physicians*, v. 3, n. 1, p. 37-42, 2011.

WENER, K. M. et al. Treatment with Fluoroquinolones or with Beta-Lactam-Beta-Lactamase Inhibitor Combinations Is a Risk Factor for Isolation of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Klebsiella Species in Hospitalized Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 54, n. 5, p. 2010-2016, 2010.

ZEILEIS, A.; KLEIBER, C.; JACKMAN, S. Regression Models for Count Data in R. *Journal of Statistical Software*, v. 27, n. 8, p. 1-25, 2008.

CONCLUSÃO

Por estarmos envolvidos de alguma forma nesse problema de saúde pública – principalmente como indivíduos suscetíveis a uma contaminação por bactéria resistente a antimicrobianos – é possível perceber a relevância do tema em questão. Frente ao exposto, os resultados deste trabalho são suficientes para demonstrar aos gestores de saúde pública a importância de fornecer informações aos pacientes com relação, principalmente, ao uso de antimicrobianos e internação prévia.

Apesar de não abordado neste estudo, é importante destacar que o uso inapropriado de antimicrobianos também se estende aos campos da Medicina veterinária e da agricultura.

Ao longo deste trabalho, procuramos enquadrar as questões de resistência a antimicrobianos no contexto epidemiológico para apresentar condições suficientes de discutir o problema a partir da perspectiva do profissional de saúde pública. Os modelos ajustados permitem destacar quais fatores apresentam maior associação com o desfecho. Constitui-se, assim, um ponto de partida para discussões que poderão, mais adiante, auxiliar outros estudos envolvendo o tema abordado.

REFERÊNCIAS

AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, Boston, v. 19, n. 6, p. 716-723, 1974.

ALBUQUERQUE, C. S. *Análise do perfil de resistência de cepas de Escherichia coli isoladas em urinocultura e dos fatores de risco para infecção do trato urinário por Escherichia coli*. 2011. 80 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica Humana) Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2011.

AL-NAIEMI, N. et al. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 58, n. 4, p. 853-856, 2006.

BAUER, A. W. et al. Antibiotics susceptibility by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*, v. 45, n. 4, p. 493-496, 1966.

BOHONING, D; DIETZ, E; SCHLATTMANN, P. The zero-inflated Poisson model and the decayed, missing and filled teeth index in dental epidemiology. *Journal of the Royal Statistical Society Soc.*, v. 162, n. 2, p. 195-209, 1999.

CARATTOLI, A. Resistance Plasmid Families in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 53, n. 6, p. 2227-2238, 2009.

CHARNET, R. et al. *Análise de Modelos de Regressão Linear com Aplicações*. Campinas: Editora Unicamp, 2008

CHIN; H. C.; QUDDUS, M. A. Modeling count data with excess zeros: an empirical application to traffic accidents. *Sociological Methods and Research*, v. 32, n. 1, p. 90-116, 2003.

CLSI. *Performance Standards for antimicrobial disk susceptibility tests - Approved Standard CLSI Document M2*. Wayne, Estados Unidos: Clinical Laboratories Standards Institute, 2010.

DAVIDSON, R et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*, v. 346, p. 747-750, 2002.

DHAKAL, B. K.; KULESUS, R. R.; MULVEY, M. A. Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic Escherichia coli. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 38, n. supl. 2, p. 2-11, 2008.

FADDY, M. Extended Poisson process modelling and analysis of count data. *Biometrical Journal*, v. 39, n. 4, p. 431-440, 1997.

FELLER W. On a general class of "contagious" distributions. *Annals of Mathematical Statistics*, v. 14, n. 4, p. 389-400, dez. 1943.

FONSECA, B. O. *Enterobactérias hospitalares portadoras de genes codificadores de enzimasificadoras de aminoglicosídeos (EMAs) e de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) isoladas de mãos de profissionais de saúde e manipuladores de alimentos, alimentos e fezes de pacientes*. 2007. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica Humana), Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2007.

GIEDRAITIENĖ, A. Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bactéria. *Medicina* (Kaunas), v. 47, n. 3, p. 137-146, 2011.

GONZALES-BARRON, U. et al. Count data distributions and their zero-modified equivalents as a framework for modelling microbial data with a relatively high occurrence of zero counts. *Int J Food Microbiol*, v. 136, n. 3, p. 268-277, 2010.

GONZÁLEZ, G. Integrones y cassettes genéticos de resistencia: estructura y rol frente a los antibacterianos. *Rev Méd Chile*, v. 132, p. 619-626, 2004.

GROGGER, J.; CARSON, R. Models for truncated counts. *Journal of Applied Econometrics*, v. 6, n. 3, p. 225-238, 1991.

GUENTHER, S.; EWERS, C.; WIELER, L. H. Extended-spectrum beta- lactamases producing *E.coli* in wild life, yet another form of environmental pollution? Review Article. *Front Microbiol*, v. 19, n. 2, p. 246, 2011. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00246.

GUPTA, P.; GUPTA, R.; TRIPATHI, R. Analysis of zero-adjusted count data. *Computational Statistics and Data Analysis*, v. 23, n. 2, p. 207-218, 1996.

GURMU S. Tests for detecting overdispersion in the positive Poisson regression model. *Journal of Business & Economic Statistics*, v. 9, n. 2, p. 215-222, 1991.

HALL, D. B.; SHEN, J. Robust Estimation for Zero-Inflated Poisson Regression. *Scandinavian Journal of Statistics*, v. 37, n. 2, p. 237-252, 2010. DOI: 10.1111/j.1467-9469.2009.00657

HAWKEY, P. M.; JONES, A. M. The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrob Chemother*, v. 64, supl. 1, p. i3-i10, 2009.

HINDE, J.; DEMÉTRIO, C. Overdispersion: models and estimation. *Computational Statistics and Data Analysis*, v. 27, n. 2, p. 151-170, 1998.

JOHNSON, N. L.; KOTZ, S. *Discrete Distributions: Distributions in Statistics*. Boston: Houghton Mifflin Harcourt, 1969.

KÜMMERER, K.; HENNINGER, A. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. *Clin Microbiol Infec*, v. 9, n. 12, p. 1203-1214, 2003.

LASTOURS, V. et al. Independent Behavior of Commensal Flora for Carriage of Fluoroquinolone-Resistant Bacteria in Patients at Admission. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 12, p. 5193-5200, 2010.

LAUTENBACH, E. et al. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*, v. 41, n. 7, p. 923-929, 2005.

LEAVITT, A. et al. Molecular Epidemiology, Sequence Types, and Plasmid Analyses of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Israel. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 7, p. 3002-3006, 2010.

MARTÍNEZ, J. L. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proc. R. Soc.*, v. 276, n. 1667, p. 2521–2530, 2009. DOI: 10.1098/rspb.2009.0320.

MAYER, L. W. Use of Plasmid Profiles in Epidemiologic Surveillance of Disease Outbreaks and in Tracing the Transmission of Antibiotic Resistance. *Clin Microbiol Rev*, v. 1, n. 2, p. 228-243, 1988.

MCCULLAGH, P. Regression models for ordinal data. *Journal of the Royal Statistical Society*, Series B, v. 42, n. 2, p. 109-142, 1980.

MURRAY, P. R. et al.. *Medical microbiology*. 4^a ed. St. Louis: Mosby, 2002.

NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society Soc. A*, v. 135, n. 3, p. 370-384, 1972.

PATERSON, D. L.; BONOMO, R. A. Extended – Spectrum Beta lactamases: a Clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 18, n. 4, p. 657–686, 2005.

PEREIRA, J. A. A. Antibióticos destroem seres vivos, mas as bactérias podem resistir. *Revista SODEBRAS*, v. 4, n. 38, fev. 2009.

PERRON, G. G.; BELL, G.; QUESSY, S. Parallel evolution of multidrug-resistance in *Salmonella enterica* isolated from swine. *FEMS Microbiol Lett*, v. 281, n. 1, p 17-22, 2008.

PONCE-DE-LEON, A. C. M. et al. Antimicrobial Resistance Patterns in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a comparison between nosocomial and community environments. *Revista SODEBRAS*, v. 3, n. 33, p. 1-13, set. 2008.

RAMPHAL, R., AMBROSE, P. G. Extended-Spectrum Betalactamases and Clinical Outcomes: Current Data. *Clinical Infectious Diseases*, v. 42, supl. 4, p. S164-172, 2006.

RIDOUT, M. S; DEMETRIO, C. G. B., HINDE, J. P. Models for counts data with many zeros. Proceedings of the XIXth International Biometric Conference, Cape Town, 1998. 179-192.

ROBINSON, S. E. et al. Quantifying within and between-animal variation and uncertainty associated with counts of *Escherichia coli* O157 occurring in naturally infected cattle faeces. *JR Soc Interface*, v. 6, n. 31, p. 169-177, 2009.

ROSSI, F.; ANDREAZZI, D. B. *Resistência Bacteriana: Interpretando o Antibiograma*. São Paulo: Atheneu, 2005.

SCHWEIZER, H. P. Efflux as a mechanism resistance to antimicrobials in *Pseudomonas aeruginosa* and related: unanswered questions. *Genetics and Molecular Research*, v. 2, n. 1, p. 48-62, 2003.

SERGIO, V. F. N. *Utilização das Distribuições Inflacionadas de Zeros no Monitoramento da Qualidade do Leite*. 2012. 43 f. Monografia (Graduação em Estatística) – Departamento de Estatística - Instituto de Ciências Exatas - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora. 2012.

SODHA, S. V. et al. National patterns of *Escherichia coli* O157 infections, USA, 1996–2011. *Epidemiology and Infection*, v. 143, n. 2, p. 267-273, 2015.

TAVARES, W. *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.

VAIDYA, V. K. Horizontal transfer of antimicrobial resistance by extended spectrum β lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Laboratory Physicians*, v. 3, n. 1, p. 37-42, 2011.

WENER, K. M. et al. Treatment with Fluoroquinolones or with Beta-Lactam-Beta-Lactamase Inhibitor Combinations Is a Risk Factor for Isolation of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella* Species in Hospitalized Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 54, n. 5, p. 2010-2016, 2010.

XIE, M.; HE, B.; GOH, T. N. Zero-inflated Poisson model in statistical process control. *Comput Stat Data Anal*, v. 38, n. 2, p. 191-201, 2001.

ZEILEIS, A.; KLEIBER, C.; JACKMAN, S. Regression Models for Count Data in R. *Journal of Statistical Software*, v. 27, n. 8, p. 1-25, 2008

ANEXO – Variáveis presentes no banco de dados original

Registro	Prontuário do paciente
Origem	1. Comunitário 2. Ambulatório HUPE 3. Hospitalar HUPE
ID	Idade do paciente (em anos)
DataCole	Data da coleta do material para exame
Setor	1. Urologia 2. Nefrologia 3. Clínica Médica 4. Clínica Cirúrgica 5. Ginecologia 6. Obstetrícia 7. Plantão Geral 8. CTI 9. Pediatria 10. NESA 11. Hematologia 12. Cardiologia 13. Neurologia 14. Psiquiatria 15. Transplante 16. AMI
Sexo	1. Feminino 2. Masculino
Tempultint	Tempo desde a última internação (meses)
Usodeantim	Uso de antibiótico (1=Sim, 0=Não)
Atbprevio	Tempo anterior de uso prévio de antibióticos (meses)
Diabético	Presença de diabetes (1=Sim, 0=Não)
Tempincole	Tempo de internação hospitalar até a coleta do material para teste (dias)
Traumarece	Trauma recente (1=Sim, 0=Não)
Cxxprevia	Cirurgia prévia abdômen pélvica (1=Sim, 0=Não)
Patbexiga	Patologia de bexiga (1=Sim, 0=Não)
Neurogenic	Bexiga Neurogênia (1=Sim, 0=Não)
IRC	Insuficiência Renal Crônica (1=Sim, 0=Não)
Txrenal	Transplante renal (1=Sim, 0=Não)
DataTx	Tempo desde o transplante (meses)

	Tipo de imunossupressor
Qualimunos	1. Nenhum 2. Ciclosporina 3. Prednisona
na	Ácido nalidíxico
ampicilina	Ampicilina sem associação
ampicilinasulb	Ampicilina com Sulbactam
amoxicilina	Amoxicilina sem associação
amoxicilinaclav	Amoxicilina com ácido clavulânico
piperacilinataz	Piperacilina com tazobactam
mdr	Multi drug resistant (não é importante para o modelo)
nitrofurán	
ciprofloxa	
cefalotina	
cefoxitina	
cefuroxima	
cefotaxima	
ceftazidim	
esbl	Áztreona, Cefotaxima, Ceftazidim (1. Negativo, 2. positivo)
cefepime	
ztreonam	
imipenem	
meropenem	
resitamino	Resistente a aminoglicosídeos (Gentamicina e Amicacina)
carbapenem	Resistente a carbapenêmicos (Imipenem e Meropenem)
norfloxacina	
sulfatri	
gentamicina	
amicacina	
idgestacio	Idade gestacional (semanas)