

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir 10/08/2017.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Júlia Laurindo Giacomini**

**Avaliação do uso de antimicrobianos em hospitais  
de pequeno porte localizados no interior do Estado  
de São Paulo.**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus  
de Botucatu, para obtenção do título  
de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Adj. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

**Botucatu  
2017**

Júlia Laurindo Giacomini

Avaliação do uso de antimicrobianos em hospitais de pequeno porte localizados no interior do Estado de São Paulo.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Adj. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Giacomini, Julia Laurindo.

Avaliação do uso de antimicrobianos em hospitais de pequeno porte localizados no interior do Estado de São Paulo / Julia Laurindo Giacomini. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza  
Capes: 40601005

1. Agentes anti-infecciosos. 2. Farmacoepidemiologia.  
3. Infecção. 4. Infecção hospitalar. 5. São Paulo (SP).

Palavras-chave: Antimicrobianos; Controle de infecção; Farmacoepidemiologia.

# SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>3</b>
PALAVRAS-CHAVE .....	5
ANTIMICROBIANOS, HOSPITAIS DE PEQUENO PORTE, CONTROLE DE INFECÇÃO, FARMACOEPIDEMIOLOGIA, AUDITORIA DO USO DE ANTIMICROBIANOS. ....	5
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
KEY-WORDS.....	7
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
1. ANTIMICROBIANOS NA PRÁTICA CLÍNICA: DELIMITANDO OS DILEMAS .....	8
2. BREVE HISTÓRIA DA TERAPIA ANTI-INFECIOSA .....	12
3. O USO DOS ANTIMICROBIANOS E SEUS RISCOS .....	16
4. USO RACIONAL DOS ANTIMICROBIANOS, INICIATIVAS GLOBAIS .....	17
5. ATC/DDD E EPIDEMIOLOGIA .....	21
6. CONTROLE DE INFECÇÃO E AUDITORIA DE ANTIMICROBIANOS.....	24
7. PEQUENOS HOSPITAIS NO BRASIL.....	27
8. JUSTIFICATIVA DO PRESENTE ESTUDO .....	28
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
OBJETIVO GERAL.....	30
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	30
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
1. DELINEAMENTO E PERÍODO DE ESTUDO .....	31
2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO .....	31
3. SELEÇÃO E RECRUTAMENTO DOS HOSPITAIS .....	32
4. PROCEDIMENTOS ÉTICOS E OPERACIONAIS PARA COLETA DE DADOS.....	32

5.	DADOS COLETADOS.....	33
5.1.	<i>Caracterização dos hospitais.....</i>	33
5.2.	<i>Caracterização do uso de antimicrobianos .....</i>	33
5.3.	<i>Dados complementares.....</i>	34
6.	PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DOS DADOS.....	34
	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
1.	APRESENTAÇÃO DETALHADA DOS ACHADOS .....	38
1.1.	<i>Características dos hospitais do estudo .....</i>	38
1.2.	<i>Magnitude e preditores do uso de antimicrobianos .....</i>	43
2.	ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO.....	58
	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>71</b>
	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>82</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>84</b>
	<b>APÊNDICE 1: CLASSIFICAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS .....</b>	<b>97</b>
	<b>APÊNDICE 2: VALORES UTILIZADOS PARA DDD .....</b>	<b>98</b>

## Resumo

Antimicrobianos são medicamentos essenciais à prática clínica, mas seu uso tem sido associado a eventos adversos graves e à emergência de resistência bacteriana. Apesar de haver extensa pesquisa na área, não se conhecem os padrões desse uso e a presença de mecanismos de controle nos hospitais de pequeno porte (HPP), definidos como aqueles com até 50 leitos de internação. Esse aspecto é particularmente relevante no Brasil, onde se estima que dois terços dos serviços hospitalares é composto por HPP. Com o objetivo de preencher essa lacuna, realizamos estudo ecológico incluindo 48 HPP do interior do Estado de São Paulo. Foram levantados dados de contexto regional, e características administrativas e assistenciais dos serviços. Também investigamos a existência de mecanismos de controle de uso de antimicrobianos, tais como: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), médico infectologista, protocolos terapêuticos, treinamentos para corpo clínico, controle restritivo de prescrição e existência de retaguarda laboratorial microbiológica. Realizamos análise descritiva dos serviços e do uso de antimicrobianos, utilizando para este último parâmetro a classificação ATC/DDD (*Anatomical-Therapeutical-Clinical / Defined Daily Doses*). Modelos uni e multivariados de Regressão Binomial Negativa foram aplicados para identificar fatores associados ao maior ou menor uso. Abordamos com especial interesse os antimicrobianos de administração parenteral.

Estes tiveram uso agregado de 242,04 DDD/100 admissões. Houve grande variação nos padrões de prescrição entre diferentes hospitais, mas predominou o uso de cefalosporinas e quinolonas. Após ajuste para variáveis de contexto e características dos hospitais, houve associação negativa entre uso de antimicrobianos parenterais e a existência de CCIH ativa há pelo menos 5 anos (Razão de Taxas [RT]= 0,65; Intervalo de Confiança [IC] 95%=0,47-0,87), existência de protocolos terapêuticos (RT=0,63; IC95%=0,46-0,88), realização de capacitações para corpo clínico (RT=0,50; IC95%=0,38-0,67) e controle restritivo do uso de antimicrobianos (RT=0,64; IC=0,47-0,87). O uso de antimicrobianos de amplo espectro foi de 64,79 DDD/100 admissões e correspondeu a 26,7% do uso parenteral total. Pare esses, identificou-se nos modelos ajustados associação negativa com presença de CCIH há pelo menos 5 anos (RT=0,40; IC95%=0,19-0,83) e realização de capacitações para corpo clínico (RT=0,44; IC95%=0,22-0,89). Em conclusão, detectamos intenso uso de antimicrobianos – inclusive de amplo espectro - em HPP, e associação da instituição de mecanismos de educação e controle com a redução do emprego desses agentes.

## *Palavras-chave*

Antimicrobianos, Hospitais de Pequeno Porte, Controle de Infecção, Farmacoepidemiologia, Auditoria do uso de antimicrobianos.

# Abstract

Antimicrobials are necessary for clinical practice, but their overuse has been associated with severe adverse events and to the emergence of microbial resistance. In spite of extensive research, the patterns of prescription of antimicrobials in very small hospitals (VSH, defined as those with up to 50 admission beds) are largely unknown. This is a especial concern in Brazil, where two thirds of hospitals are VSH. Our study aimed at addressing this gap in knowledge, using an ecological approach. The study included 48 VSH from inner São Paulo State, Brazil. We collected regional demographic data, as well as information on hospitals' administrative and healthcare characteristics. Finally, we investigated the existence of infection control committees (ICC), infectious diseases specialists, protocols for use of antimicrobials, prescription trainings for medical doctors, restrictive control of prescriptions and microbiology laboratory. The use of antimicrobials was collected from hospital pharmacies and described using the ATC/DDD (*Anatomical-Therapeutical-Clinical / Defined Daily Doses*) classification. We were especially interested in parenteral antimicrobials (PA). Univariate and multivariable models of negative binomial regression were used to identify factors associated with greater or lesser use of those drugs. The overall use of PA was 242.04 DDD / 100 admissions. There was huge difference among patterns of usage, but cephalosporins and quinolones predominated. After

adjusting for regional context and hospital variables, there was negative association of antimicrobial use and an ICC active for more than 5 years (Rate Ratio [RR], 0.65; 95% Confidence Interval [CI], 0.47-0.87), the existence of therapeutic guidelines (RR, 0.53; 95%CI, 0.46-0.88), trainings for doctors (RR, 0.50; 95%CI, 0.38-0.67) and restrictive control of antimicrobial use (RR, 0.64; 95%CI, 0.47-0.87). The overall use of broad-spectrum antimicrobials was 64.79 DDD/100 admissions (26.7% of total PA usage), and was negatively associated with ICC active for 5 years of more (RR, 0.40; 95%CI, 0.19-0.83) and trainings (RR, 0.44; 95%CI, 0.22-0.89). In conclusion, we identified extensive use of antimicrobials – including those with broad spectrum - in VSH. That use was negatively associated with the existence of educational and restrictive practices in the hospitals.

### *Key- words*

Antimicrobials, Very Small Hospitals, Infection Control,  
Pharmacoepidemiology, Antimicrobial stewardship

# Introdução

## *1. Antimicrobianos na prática clínica: delimitando os dilemas*

O uso de antimicrobianos representou uma revolução na prática de assistência à saúde.<sup>1</sup> O enorme sucesso dessa classe de medicamentos – aumentando a chance de sobrevivência de doenças anteriormente fatais – contribuiu para a rápida disseminação de seu uso em escala mundial.<sup>2</sup> De fato, parecia ter-se descoberto as “balas mágicas” que controlariam definitivamente as doenças infecciosas.<sup>3</sup> Seguiu-se imediata euforia e o uso dos antimicrobianos foi imediatamente incorporado à prática médica e à cultura popular (Figura 1).

No entanto, em 1950 - pouco mais de uma década após a introdução dos antimicrobianos na prática clínica - foram identificados os primeiros danos associados ao uso incorreto desses medicamentos.<sup>4</sup> Nas décadas seguintes tornou-se claro o fato de que os hospitais eram o epicentro



**Figura 1.** Exemplo da intensa propaganda sobre antimicrobianos (em particular penicilina) realizada nas décadas de 1940 a 1960 (Fonte: Wikipedia).

do uso incorreto (irracional ou indiscriminado) de agentes anti-infecciosos.<sup>5</sup>

Os riscos associados ao uso de antimicrobianos concentram-se em três categorias:

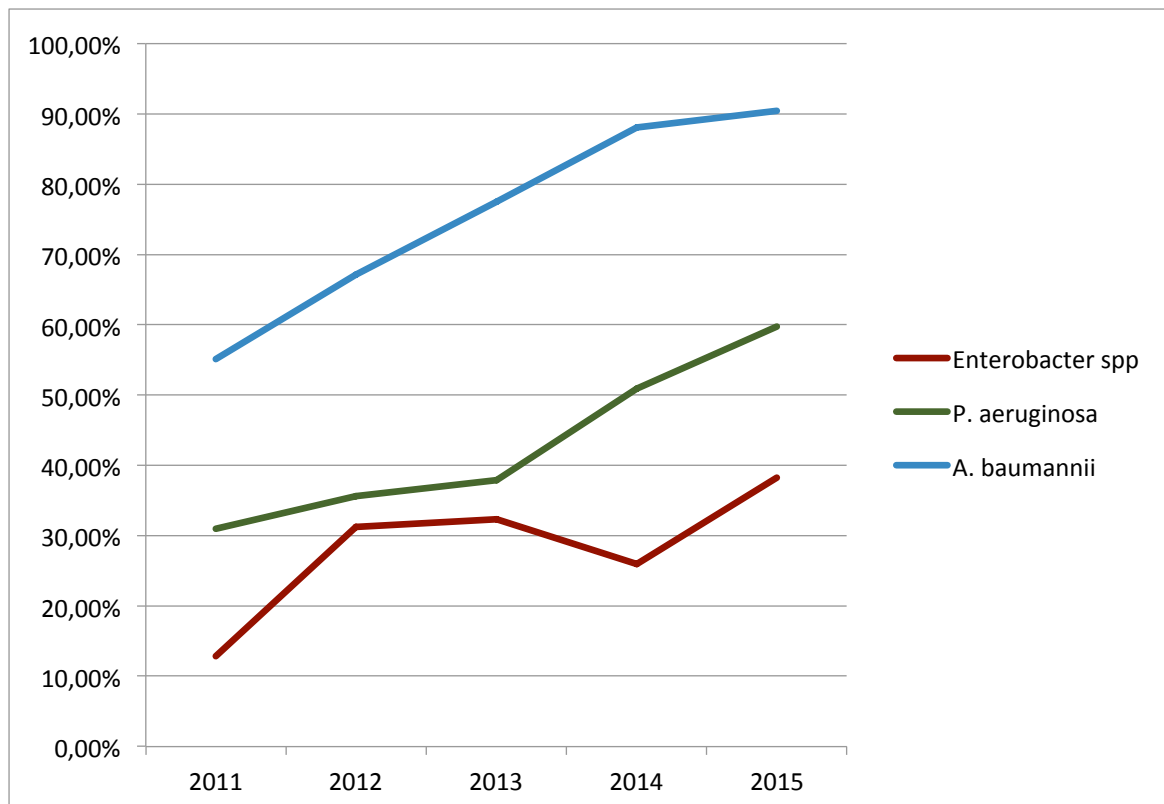
(a) tratamento inadequado ou sub-ótimo de quadros infecciosos, levando a falhas terapêuticas, muitas vezes fatais;<sup>6</sup>

(b) efeitos colaterais, que podem variar de leves a muito graves;<sup>7</sup>

(c) emergência e disseminação de microrganismos multirresistentes.<sup>8,9</sup>

Sem que se desconsidere a importância da falha terapêutica e dos efeitos colaterais, é certo que a resistência a antimicrobianos é o fenômeno que mais preocupa as autoridades. Epidemiologistas e pesquisadores alertam para a chegada de uma "era pós-antibiótica", em que não haverá mais opções terapêuticas eficazes contra grande parte das infecções.<sup>10</sup> De fato, as últimas décadas testemunharam a disseminação de patógenos multidroga-resistentes (MDR), tais como *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA),<sup>11</sup> *Enterococcus* spp. resistentes à Vancomicina,<sup>12</sup> enterobactérias produtoras de carbapenemases,<sup>13</sup> *Pseudomonas aeruginosa*<sup>14</sup> e *Acinetobacter baumannii*.<sup>15</sup> Todas essas bactérias estão amplamente disseminadas

em todos os continentes, e são importantes agentes de infecções em hospitais brasileiros (**Figura 2**).<sup>16</sup>



**Figura 2.** Exemplo da preocupante situação da resistência microbiana em hospitais do Brasil. Taxa de resistência a antimicrobianos de última linha (carbapenêmicos) entre bactérias Gram-negativas hospitalares analisadas nos laboratórios de saúde pública (Fonte: CGLAB/SVS/Ministério da Saúde).

Estudos de base hospitalar tem mostrado que aproximadamente 50% dos pacientes admitidos recebem antimicrobianos em algum momento de sua internação. Entre 30% e 70% das prescrições são inadequadas.<sup>17</sup> Vale ressaltar que as informações disponíveis – com raras exceções<sup>18</sup> - são oriundas de países desenvolvidos. No entanto, dados recentes estimam que a incidência de infecções relacionada à assistência à saúde (IRAS, também conhecidas como infecções hospitalares) e de microrganismos multidroga-resistentes MDR é mais elevada nos países “em desenvolvimento”.<sup>19</sup> Nessas regiões, as poucas evidências em literatura apontam para uso excessivo de antimicrobianos.<sup>18</sup> Em nosso país, os dados disponíveis dizem respeito a hospitais de ensino,<sup>20,21</sup> que não são representativos dos padrões predominantes de procedimentos de assistência à saúde no território nacional.

## Conclusões

- O uso agregado de antimicrobianos foi de 287,6 DDD/100 admissões. Os agentes parenterais apresentaram uso de 242,0 DDD/100 admissões, ou 84,1% do emprego total.
- Houve grande variação nos padrões de prescrição de antimicrobianos parenterais entre os hospitais estudados.
- No agregado geral, predominou amplamente o emprego de cefalosporinas de 2<sup>a</sup>/3<sup>a</sup> gerações, seguidas pelas quinolonas e cefalosporinas de 1<sup>a</sup>. geração.
- O uso de antimicrobianos de amplo espectro foi de 64,79DDD/100 admissões e correspondeu a 26,8% do uso total de agentes parenterais.

- A existência de estruturas de controle, tais como Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) ativa há mais de 5 anos, protocolos terapêuticos, treinamentos para corpo clínico, controle restritivo e retaguarda de microbiologia estiveram associadas a menor uso de antimicrobianos parenterais.
- Quando a análise se restringiu aos agentes de amplo espectro, CCIH ativa há mais de 5 anos e treinamentos permaneceram como fatores protetores.
- Os achados sugerem que abordagens de controle do uso de antimicrobianos são eficazes e devem ser instituídas em hospitais de pequeno porte no Brasil e possivelmente em outros países em desenvolvimento.

## Referências

1. Brown K. The history of penicillin from discovery to the drive to production. *Pharm Hist (Lond)*. 2004; 34: 37-43.
2. Thurson AJ. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis. *Aust N Z J Surg*. 2000; 70: 855-61.
3. Eagle H, Saz AK. Antibiotics. *Annu Rev Microbiol* 1955;9:173-226.
4. Jawetz E. Antimicrobial chemotherapy. *Annu Rev Microbiol* 1956; 10: 85-114.
5. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med* 1973; 79: 555-60.
6. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (suppl 4):S131-8.
7. Iannini P, Mandell L, Felmingham J, Patou G, Tillotson GS. Adverse cutaneous reactions and drugs: a focus on antimicrobials. *J Chemother* 2006;18:127-39.

8. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:352-8.
9. Barie PS. Multidrug-resistant organisms and antibiotic management. *Surg Clin North Am.* 2012;92:345-91.
10. Fowler T, Walker D, Davies SC. The risk/benefit of predicting a post-antibiotic era: Is the alarm working? *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1323:1-10.
11. Calfee DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci, and other Gram-positives in healthcare. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:385-94.
12. Orsi GB, Ciorba V. Vancomycin resistant enterococci healthcare associated infections. *Ann Ig.* 2013;25:485-92.
13. Savard P, Perl TM. A call for action: managing the emergence of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in the acute care settings. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:371-7.
14. Morita Y, Tomida J, Kawamura Y. Responses of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials. *Front Microbiol.* 2014;4:422.
15. Bonnin RA, Nordmann P, Poirel L. Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*: a state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11:571-83.

16. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1138-43.
17. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31 (Suppl 4):3-11.
18. Alvarez-Uria G, Zachariah S, Thomas D. High prescription of antimicrobials in a rural district hospital in India. *Pharm Pract (Granada).* 2014;12:384.
19. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011 Jan 15;377:228-41.
20. Kawanami GH, Fortaleza CM. Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: a study in a small teaching hospital in Brazil. *Scand J Infect Dis.* 2011;43:528-35.
21. Santana RS, Viana Ade C, Santiago Jda S, Menezes MS, Lobo IM, Marcellini PS. The cost of excessive postoperative use of antimicrobials: the context of a public hospital. *Rev Col Bras Cir.* 2014;41:149-54.

22. Serra HA. A História dos antibióticos. Pediatra preceptor da Enfermaria de Especialidades do Instituto da criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Disponível em: [http://profiva.dominiotemporario.com/doc/Micro\\_AHistoriadosAntibioticos](http://profiva.dominiotemporario.com/doc/Micro_AHistoriadosAntibioticos).
23. Ferreira MV, Paes VR, Lichtenstein A. Penicilina: oitenta anos. Rev Med (São Paulo). 2008;87:272-6.
24. Anônimo. Online: <http://www.experiment-resources.com/history-of-antibiotics.html>
25. Patrick GL. An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University Press: New York, 2005, cap.16; Patrick, G. L.; An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University Press: New York, 1995.
26. Walsh C. Antibiotics: Actions, Origins, Resistance, ASM Press: Washington, 2003.
27. Hani A. Historia de antibióticos. 2010 . Retirado [Data de recuperacao] dos Recursos Experiencia: <http://www.experiment-resources.com/history-of-antibiotics.html> Read more: <http://www.experiment-resources.com/history-ofantibiotics.html#ixzz1ewxJO73u>
28. Pereira AL, Pita, JR. - ALEXANDER FLEMING (1881-1955) Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945). Revista da Faculdade de Letras (Porto); 2005, 6:129-51.

29. Ho D. "Alexander Fleming", Revista Time no100 – Pessoas do Seculo. 1999/03/29. Online: <http://www.time.com/time/time100/scientist/profile/fleming.html>
30. Guimarães OD, Momesso LS, Pupo TM. Antibioticos: importancia terapeutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quim. Nova . São Paulo . 2010; 33: 667-679
31. ANVISA. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida?. ISSN 1810-0791 vol.1, nº4 Brasília, Março de 2004. Online: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br).
32. Maldonado FC, Zavalaga FL, Mayca JP. Uso y prescripcion de medicamentos antimicrobianos en el hospital de apoyo de la Merced- Perú. Rev.Peru Med.exp. salud publica 2002; 19:18-185.
33. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC programme in North America. J Antimicrob Chemother 2004;53:290-296.
34. Gottlieb T, Nimmo GR. Antibiotic resistance is an emerging threat to public health: an urgent call to action at the Antimicrobial Resistance Summit 2011. Med J Aust, 194: 281-3.
35. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE. Infectious Disease Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infec Dis. 2007;44:159-77.

36. WHO. Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries: a review. 2001 ([www.who.int/drugresistance/Interventions\\_and\\_strategies\\_to\\_improve\\_the\\_use\\_of\\_antim.pdf](http://www.who.int/drugresistance/Interventions_and_strategies_to_improve_the_use_of_antim.pdf).)
37. Gentry C, Flornoy DJ, Reinem R. Analysis of antimicrobial resistance among gram-negative bacilli and antimicrobial use in intensive care unit patient for 5 years in Veterans Affairs medical center. *Am. J. Infect. Control.* 2002;30: 411-6.
38. Berquo LS, Barros AJ, Lima RC. Utilização de antimicrobianos em uma população urbana. *Rev. Saúde Pública.* Apr. 2004; 38: 239-46.
39. The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat Copenhagen. Denmark. September 1998.
40. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) número 20, 2011.
41. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, Bagheri Nejad S, Dziekan G, Leotsakos A, Donaldson L. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect.* 2008; 68: 285-92.
42. Laporte JR, Tognoni G.. *Principios de epidemiologia del medicamento.* 2.ed. Barcelona: Masson; Salvat. 1993.
43. CASTRO CG *Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas.* Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2000.

44. Ordovás JR, Climente M, Poveda JL. Selección de medicamentos y guía farmacoterapéutica In: PLANAS, María Cinta Gamundi (coord.). Farmacia hospitalaria. Madrid: SEFH, 2002. Disponível em: <<http://sefh.interguias.com/libros/>>. Acesso em: 15 mar. 2006.
45. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Introduction to drug utilization research. Geneva (Suíça): WHO. 2003.
46. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2007b. Oslo: WHO. Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd/>>. Acesso em: 22 fev. 2007.
47. Simões AS, Couto I, Toscano C, Gonçalves E, Póvoa P, Viveiros M, Lapão LV. Prevention and Control of Antimicrobial Resistant Healthcare-Associated Infections: The Microbiology Laboratory Rocks! *Front Microbiol.* 2016;7:855.
48. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America.; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44:159-77.
49. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.616, de 12 de maio de 1998. Expede, na forma dos anexos I, II, III, IV e V diretrizes e normas para a

prevenção e o controle das infecções hospitalares. DOU; Poder Executivo, Brasília, DF, 13 de maio de 1998.

- 50.. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Avaliação da Assistência Farmacêutica no Brasil. Brasília: OPAS/OMS/MS, 2005. 260p.
51. Ugá MA, Lópes EM. Os hospitais de pequeno porte e sua inserção no SUS. *Cienc Saude Col* 2007; 12:915-28.
52. Padoveze MC, Fortaleza CM, Kiffer C, Barth AL, Carneiro IC, Giamberardino HI, Rodrigues JL, Santos Filho L, de Mello MJ, Pereira MS, Gontijo Filho P, Rocha M, de Medeiros EA, Pignatari AC. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am J Infect Control*. 2016;44:74-9.
53. Armede VC. Incidência e Determinantes de Infecção de Sítio Cirúrgico em Hospitais de Pequeno Porte nas Divisões Regionais de Saúde de Araçatuba, Bauru e Botucatu. Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Doenças Tropicais. Botucatu, 2016.
54. Padoveze MC, Assis DB, Freire MP, Madalosso G, Ferreira SA, Valente MG, Fortaleza CM. Surveillance Programme for Healthcare Associated Infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. *J Hosp Infect*. 2010;76:311-5.

55. Michelon Toledo PV, Costa Oliveira JC, Luhm KR. Surveillance of device-associated infections in intensive care units in South Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:309-11.
56. Correa AA, Pignatari AC, da Silveira M, Mingone RC, de Sales Oliveira VG, Fortaleza CM. Small hospitals matter: insights from the emergence and spread of vancomycin-resistant enterococci in 2 public hospitals in inner Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82:227-33.
57. Ronning MA. historical overview of the ATC/DDD methodology. ATC/DDD Classification. WHO. Drug Information. 2002; 16: 233-4.
58. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Geneva, 2014. [[http://www.whocc.no/filearchive/publications/2014\\_guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/2014_guidelines.pdf)]
59. Cameron AC, Tivedi PK. Regression analysis of count data. 2<sup>nd</sup> Ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
60. Stenehjem E, Hersh AL, Sheng X, Jones P, Buckel WR, Lloyd JF, Howe S, Evans RS, Greene T, Pavia AT. Antibiotic Use in Small Community Hospitals. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1273-1280.
61. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System Manual for Early Implementation. Geneva, WHO, 2014.

62. Carlet J, Pulcini C, Piddock LJ. Antibiotic resistance: a geopolitical issue. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct;20:949-53.
63. Bebell LM, Muiru AN. Antibiotic use and emerging resistance: how can resource-limited countries turn the tide? *Glob Heart*. 2014;9:347-58.
64. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada No 44 de 26 de Outubro de 2014.
65. Moura ML, Boszczowski I, Mortari N, Barrozo LV, Chiaravalloti Neto F, Lobo RD, Pedrosa de Lima AC, Levin AS. The Impact of Restricting Over-the-Counter Sales of Antimicrobial Drugs: Preliminary Analysis of National Data. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1605.
66. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA "PROFESSOR ALEXANDRE VRANJAC". Sistema de Vigilância das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo Dados 2015. Online: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/sistema-de-vigilancia-epidemiologica>, consultado em 12.01.2017.
67. Almeida GC, dos Santos MM, Lima NG, Cidral TA, Melo MC, Lima KC. Prevalence and factors associated with wound colonization by *Staphylococcus spp.* and *Staphylococcus aureus* in hospitalized

- patients in inland northeastern Brazil: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:328
68. Bonesso MF, Marques SA, Camargo CH, Fortaleza CM, da Cunha Mde L.. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in non-outbreak skin infections. *Braz J Microbiol.* 2015;45:1401-7.
69. Pires FV, da Cunha M de L, Abraão LM, Martins PY, Camargo CH, Fortaleza CM. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in Botucatu, Brazil: a population-based survey. *PLoS One.* 2014; 9:e92537.
70. Camargo CH, da Cunha Mde L, Bonesso MF, da Cunha FP, Barbosa AN, Fortaleza CM. Systemic CA-MRSA infection following trauma during soccer match in inner Brazil: clinical and molecular characterization. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:372-4.
71. Serra CG, Rodrigues PH. Avaliação da referência e contra-referência no Programa de Saúde da Família na Região Metropolitana do Rio de Janeiro. *Ciência Saude Col* 2010; 15 (supl. 3): 3579-86.
72. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the

- Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e51-77.
73. Nagel JL, Kaye KS, LaPlante KL, Pogue JM. Antimicrobial Stewardship for the Infection Control Practitioner. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:771-84.
74. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>.
75. Kawanami GH, Fortaleza CM. Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: a study in a small teaching hospital in Brazil. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:528-35.
76. Lopardo G, Titanti P, Berdiñas V, Barcelona L, Curcio D. Antimicrobial stewardship program in a developing country: the epidemiological barrier. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30:667-8.
77. Nguyen KV, Thi Do NT, Chandna A, Nguyen TV, Pham CV, Doan PM, Nguyen AQ, Thi Nguyen CK, Larsson M, Escalante S, Olowokure B, Laxminarayan R, Gelband H, Horby P, Thi Ngo HB, Hoang MT, Farrar J, Hien TT, Wertheim HF. Antibiotic use and resistance in emerging

economies: a situation analysis for Viet Nam. BMC Public Health. 2013;13:1158

- 78.Mathur P. Antimicrobial consumption in hospitals of developing nations: When will the Gap Bridge between infection rates and prescription patterns? Indian J Med Microbiol. 2016;34:3-4.