



**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

RESUMO	3
PALAVRAS-CHAVE	5
ANTIMICROBIANOS, HOSPITAIS DE PEQUENO PORTE, CONTROLE DE INFECÇÃO, FARMACOEPIDEMIOLOGIA, AUDITORIA DO USO DE ANTIMICROBIANOS.	5
ABSTRACT	6
KEY-WORDS.....	7
INTRODUÇÃO	8
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
OBJETIVOS.....	30
OBJETIVO GERAL.....	30
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
MÉTODOS.....	31
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
	RESULTADOS	38
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
	DISCUSSÃO	71
	CONCLUSÕES	82
	REFERÊNCIAS	84
	APÊNDICE 1: CLASSIFICAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS	97
	APÊNDICE 2: VALORES UTILIZADOS PARA DDD	98

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-Therapeutic-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.¹ 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.² De fato, parecia ter-se descoberto as “balas mágicas” que controlariam definitivamente as doenças infecciosas.³ 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.⁴ 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.⁵

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;⁶

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

(c) emergência e disseminação de microrganismos multirresistentes.^{8,9}

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.¹⁰ De fato, as últimas décadas testemunharam a disseminação de patógenos multidroga-resistentes (MDR), tais como *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA),¹¹ *Enterococcus* spp. resistentes à Vancomicina,¹² enterobactérias produtoras de carbapenemases,¹³ *Pseudomonas aeruginosa*¹⁴ e *Acinetobacter baumannii*.¹⁵ Todas essas bactérias estão amplamente disseminadas

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

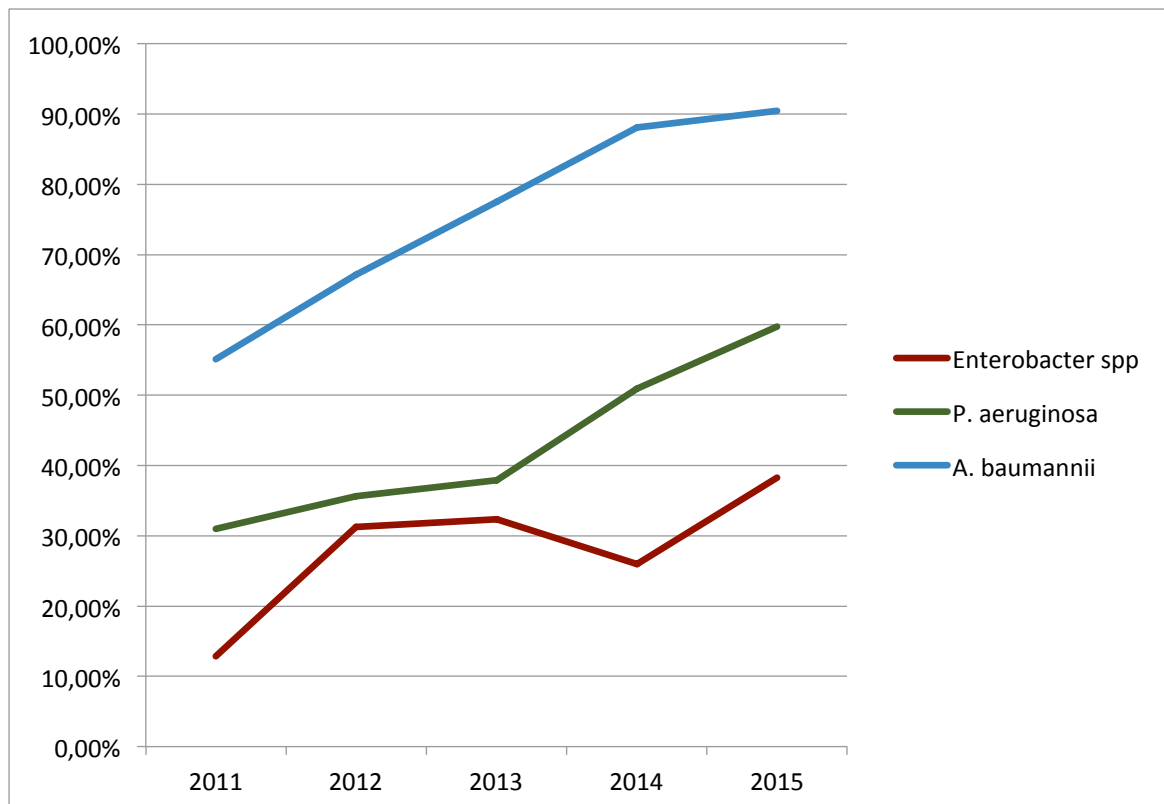


Figura 2. Exemplo da preocupante situação da resistência microbiana em hospitais do Brasil. Taxa de resistência a antimicrobianos de última linha (carbapenêmicos) entre bactérias Gram-negativas hospitalares analisadas nos laboratórios de saúde pública (Fonte: CGLAB/SVS/Ministério da Saúde).

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.¹⁷ Vale ressaltar que as informações disponíveis – com raras exceções¹⁸ - 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”.¹⁹ Nessas regiões, as poucas evidências em literatura apontam para uso excessivo de antimicrobianos.¹⁸ Em nosso país, os dados disponíveis dizem respeito a hospitais de ensino,^{20,21} que não são representativos dos padrões predominantes de procedimentos de assistência à saúde no território nacional.

2. Breve história da terapia anti-infecciosa

A descoberta dos antibióticos e sua evolução na humanidade foram fatos que marcaram a história da ciência, principalmente da saúde trazendo consigo muitos benefícios que vão desde a cura de simples infecções até o prolongamento da expectativa de vida das pessoas ao longo de muitos anos. Ao longo da evolução da humanidade, foram relatadas várias tentativas do uso de substâncias e materiais com a finalidade de secar lesões supurativas, curar febres, melhorar as dores entre outras situações, porém a medicina naquela época era meramente observacional, ou seja, a clínica era o único e o mais importante recurso diagnóstico que existia.²² Os povos antigos não tinham o conhecimento da existência dos microorganismos, e seus conhecimentos eram conduzidos de forma bastante empírica.²³

Em pensar que os gregos e indianos usavam as ervas e outras plantas para tratar infecções; na Grécia e na Servia, pão bolorento era tradicionalmente usado para tratar feridas e infecções; A terra quente (solo quente) foi usada na Rússia por camponeses para curar feridas infectadas; Os médicos da babilônia curavam infecções usando uma mistura de bile de sapo e leite azedo.²⁴

Ao passar dos anos muitas foram às descobertas eficientes ou não por diversos cientistas. Em meados de 1900, Ehrlich desenvolveu o primeiro antibiótico de origem sintética usado contra sífilis.^{25,26}

Um dos acontecimentos mais marcantes foi à descoberta acidental da penicilina por Alexander Fleming, 1928. Uma placa de cultura da bactéria *Staphylococcus* de um experimento foi deixada, acidentalmente, em sua bancada de trabalho, durante um período de férias de duas semanas e tornou-se contaminada com *Penicillium Notatum*. Quando Fleming voltou das férias encontrou a placa e notou que em torno do crescimento das bactérias havia um halo verde-amarelo, com cores bem distintas. "O *Staphylococcus* foi capaz de se reproduzir ao longo da placa, exceto perto da seção contaminada com fungos; Fleming postulou que *Penicillium* foi de alguma forma capaz de inibir o crescimento bacteriano".^{27,28}

Após 11 anos, Ernst Chain e Florey Howard da Universidade de Oxford, purificaram e isolaram a penicilina. Em 1943 foi publicado um artigo de Florey, que descreveu o incrível sucesso da penicilina e seu efeito curativo em diversas doenças infecciosas.²⁹

Entre os anos de (1940-1960), vários antibióticos foram descobertos através de triagens de produtos naturais microbianos, sendo a maioria deles eficazes para o tratamento de bactérias Gram positivo: β lactamicos, cefalosporina), aminoglicosídeos, (estreptomicina), tetraciclina (clortetraciclina, macrolídeos), (eritromicina), peptídeos

(vancomicina) e outros (cloranfenicol, rifamicina B, clindamicina e polimixina B). Neste período apenas três derivados sintéticos foram introduzidos no mercado: isoniazida, trimetropim e metronidazol.³⁰

De (1960-1980) foram introduzidos no mercado de antibióticos semissintéticos eficazes para o tratamento de patógenos Gram-positivos e Gram-negativos, análogos aos antibióticos naturais já existentes. A maioria deles foi obtida a partir de protótipos naturais microbianos, como derivados β -lactâmicos (análogos de penicilina e cefalosporina, ácido clavulânico, aztreonam), análogos da tetraciclina, derivados aminoglicosídicos (gentamicina, tobramicina, amicacina).³⁰

De (1980-2000) as principais ferramentas utilizadas para a busca de novos antibióticos foram a genômica e as triagens de coleções de compostos, em detrimento as triagens de produtos naturais microbianos. Porém houve uma redução dramática na identificação de novos protótipos antibióticos. Desde a utilização dos primeiros antibióticos, ocorreram relatos de resistência bacteriana a eles, inicialmente por falta de conhecimento sobre os mecanismos pelos quais os microrganismos poderiam tornar-se resistentes, sendo assim subestimou-se a importância destes relatos.³¹

Quando os antibióticos passaram a ser amplamente difundidos e utilizados, amplificou-se o fenômeno da resistência bacteriana. Desde então, este problema passou a ser considerado de grande

importância em saúde pública, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), os antibióticos correspondem a 12% de todas as prescrições ambulatoriais, gerando um dispêndio de 15% dos 100 bilhões de dólares gastos anualmente com medicamentos.³¹

A “era antibiótica” iniciou-se em meados dos anos 1940 do século XX, pouco mais de uma década após a introdução dos antimicrobianos na prática clínica - foram identificados os primeiros danos associados ao uso desses medicamentos.^{1,2,3}

A terapia anti-infecciosa parecia estar destinada a vencer a grande batalha contra as infecções, erradicando doenças e aumentando de forma significativa a expectativa de vida. Porém o uso inadequado de antibióticos tornou-se um grave problema de saúde pública que atinge de forma geral prescritores e dispensadores, pacientes e público, governos, sociedades profissionais, indústria farmacêutica, indústria de aquicultura, agricultura e horticultura.³¹

3. O uso dos antimicrobianos e seus riscos

Os antimicrobianos são os únicos medicamentos que influenciam não apenas o paciente, mas todo ecossistema onde ele está inserido, com repercussões potenciais profundas.^{32,33} Essas questões estão ainda diretamente relacionadas ao aumento dos custos de tratamento e, conseqüentemente, dos gastos em saúde. Além das conseqüências clínicas, existe ainda um custo social e pessoal do uso inadequado desses medicamentos, que envolve acréscimo do tempo de internação, dias não trabalhados, faltas escolares, invalidez e morte. Tais implicações justificam esforços empreendidos no sentido de conhecer e racionalizar a utilização de antimicrobianos, tem impacto considerável na saúde da população e nos gastos com saúde. O custo das hospitalizações e da resistência bacteriana chega a 1,3 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos.³³

A infecção pelas bactérias multirresistentes aumenta o custo hospitalar, pois são necessários antimicrobianos de amplo espectro e por vezes mais caros, elevando o número de dias de internação, e aumentando o risco de mortalidade. Nos EUA, a resistência bacteriana aos antibióticos custa de 4 a 5 bilhões de dólares ao ano e na Europa 9 bilhões de euros no mesmo período. O problema aumenta exponencialmente, se levarmos em conta o número significativo de viajantes pelo mundo, portadores de bactérias

multirresistentes que podem ser transmitidas facilmente de um local para outro, dificultando a implementação eficaz de medidas para conter a resistência aos antimicrobianos que venham a ser tomadas por um único país ou região do globo.³⁴

4. Uso racional dos antimicrobianos, iniciativas globais

Para a contenção deste problema, é fundamental a promoção do uso racional dos antimicrobianos. Neste contexto, a vigilância é um fator crítico e requer um seguimento do uso desses medicamentos ao longo do tempo, utilizando os dados obtidos para estabelecer planejamento de intervenções, adotando estratégias adequadas, eficazes e corretivas. A avaliação atenta do uso dos antimicrobianos, por meio da revisão da utilização desses fármacos, permite identificar os problemas relacionados com o uso de determinados agentes antimicrobianos e com o tratamento de determinadas infecções, especialmente em hospitais.^{34,35}

O seu uso racional é definido como a prática de prescrição que resulta na ótima indicação, dosagem, via de administração e duração de um esquema terapêutico ou profilático, proporcionando alcance de sucesso clínico com mínima toxicidade para o paciente e reduzido impacto sobre a resistência microbiana.³⁵

O uso racional dos antimicrobianos é um dos aspectos de interesse na busca do controle das infecções hospitalares. No ambiente hospitalar, há grandes dificuldades para se alcançar o uso racional de medicamentos, inclusive dos produtos antimicrobianos.^{36,37} Os estudos de utilização de medicamentos são uma das ações necessárias para o enfrentamento destes problemas, uma vez que permitem a adoção de medidas mais efetivas para o seu controle.³⁸

Atentos à problemática da resistência antimicrobiana, os países da União Europeia reuniram-se em Copenhague, entre 9 e 10 de Setembro de 1998, numa conferência intitulada "The Microbial Threat". As principais conclusões desta conferência enunciadas no documento "As Recomendações de Copenhague", sugerem a promoção da cooperação entre os países europeus, implementando sistemas de vigilância fiáveis sobre o uso dos antibióticos e sobre a resistência antimicrobiana e promovendo o uso racional de antibióticos junto dos profissionais de saúde e da população.³⁹

No Brasil, âmbito hospitalar, fez-se necessária à implementação de um programa de uso racional e controle de antimicrobianos, as Comissões de Controle de Infecções Hospitalares (CCIHs), de acordo com a Portaria n. 2.616, de 12 de maio de 1998, onde uma das suas funções e controlar o uso de antimicrobianos, são as responsáveis pelo desenvolvimento desses programas, seja assumindo as principais atividades executivas com o apoio de setores-chave (laboratório,

farmácia, etc), seja estimulando a criação de comitês específicos com a participação de profissionais de áreas afins (infectologistas, epidemiologistas, representantes de clínicas médicas e cirúrgicas, microbiologistas, administradores, etc). As medidas implementadas poderão privilegiar apenas a educação continuada ou a monitorização do consumo global dos antibióticos ou estimular intervenções proativas complexas, incluindo restrição ao uso de medicações onerosas, tóxicas ou indutoras de resistência microbiana.

No âmbito da comunidade medidas atuais visam o controle de seu uso indiscriminado segundo resolução da ANVISA, “a dispensação de medicamentos a base de antimicrobianos de venda sob prescrição somente poderá ser efetuada mediante receita de controle especial, sendo a 1ª via - retida no estabelecimento farmacêutico e a 2ª via - devolvida ao paciente, atestada, como comprovante do atendimento”.⁴⁰ Essa determinação, ainda que tardia, procura diminuir a compra abusiva de antibióticos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem considerado as IRAS e o uso excessivo de antimicrobianos como grandes ameaças à saúde pública em nível global.⁴¹ Nos últimos anos, tem lançado campanhas denominadas “Desafios Globais”, para tentar conter esses riscos e promover a segurança de pacientes internados. Acima de tudo, ela tem proposto que as IRAS e o uso indiscriminado de

antimicrobianos sejam incluídos na agenda das autoridades locais de saúde pública.

Na literatura, encontram-se vários estudos sobre a utilização de antimicrobianos em instituições hospitalares terciários ou hospital escola. Dentre estes, estão àqueles voltados para a descrição do padrão de consumo. Em nosso país, os dados disponíveis dizem respeito a hospitais de ensino,^{20,21} que não são representativos dos padrões predominantes de procedimentos de assistência à saúde no território nacional. O conhecimento sobre os aspectos relacionados à avaliação e padrão dos antimicrobianos em hospitais de pequeno porte pode subsidiar a elaboração de políticas de utilização, bem como contribuir para a reorientação das estratégias utilizadas no controle desses agentes, bem como abranger aspectos sociais e econômicos.

5. *ATC/DDD e epidemiologia*

Epidemiologia Hospitalar é um termo que vem sendo utilizado para definir as atividades relacionadas ao estudo da frequência, da distribuição, dos fatores de risco e dos agentes etiológicos das infecções relacionadas à assistência, e de outros eventos adversos, além do desenvolvimento de padrões de qualidade em instituições de saúde.

Para que os estudos de consumo sejam confiáveis, é essencial que os resultados sejam expressos utilizando uma classificação universal, que tenha sentido terapêutico e que permita a comparação entre distintos princípios ativos ou grupos terapêuticos. Diante da necessidade da existência de uma metodologia internacionalmente reconhecida que permita a realização de estudos de consumo de medicamentos, formou-se em 1969 o Drug Utilization Research Group (DURG), composto por um grupo multidisciplinar de pesquisadores, promovido pela Organização Mundial de Saúde. Este grupo, desde então, vem desenvolvendo metodologias próprias para a realização dos estudos de utilização de medicamentos.^{42,43}

Nesse sentido, foi criado na Noruega, no início da década de 70, pelo *Norwegian Medical Depot* (NMD), o sistema Anatômico Terapêutico e Químico – ATC (Anatomical Therapeutic-Chemical) de classificação de fármacos. De acordo com este sistema, os fármacos

são divididos em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual atuam e de acordo com as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.⁴⁴

Para fazer face aos inconvenientes das unidades de medida tradicionais, o NMD desenvolveu, também, uma unidade de medida técnica, chamada Dose Diária Definida (DDD), sendo adotada pelo Drug Utilization Group (DURG) e recomendada pela OMS, a partir de 1981, para uso em estudos de utilização de medicamentos.⁴⁵

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, assume-se que DDD é a dose média de manutenção diária para determinado fármaco na sua principal indicação em adultos ⁶³. Dessa forma, como condição necessária para a alocação de DDD, está à prévia classificação do fármaco pela ATC, denominando-se de metodologia ATC/DDD.⁴⁶

O WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology é o órgão responsável por determinar a DDD de uma multiplicidade de fármacos em preparações simples e associações, utilizando como base uma série de critérios prédefinidos e constantes revisões na literatura corrente, sendo estas revisadas anualmente e disponibilizadas por meio do índice ATC/DDD.^{45,46}

Os dados de consumo expressos em DDD proporcionam uma estimativa aproximada da intensidade terapêutica da utilização de fármacos. Constitui uma unidade de medida única, independente de

preço e da forma farmacêutica, o que permite avaliar as tendências no consumo de medicamentos e realizar comparações entre diferentes populações.⁴⁴

Para a realização de estudos dentro de unidades hospitalares, a Organização Mundial de Saúde recomenda a expressão dos resultados em DDD/100 leitos-dia (lê-se número de DDD por cem leitos-dia), o qual é determinado a partir da seguinte fórmula^{45,46}:

$$\text{(Dispensação em mg / DDD) x 100 / (N leitos x N dias)}$$

Os resultados expressos dessa maneira fornecem uma estimativa do consumo percentual de determinado medicamento em um dado período. Nesse caso, os valores correspondentes ao número de unidades dispensadas, número de leitos e taxa de ocupação de leitos, devem corresponder ao período de um ano. Isto significa, por exemplo, que o consumo de 70 DDD/100 leitos/dia de ampicilina, numa determinada instituição hospitalar, sugere que 70% dos pacientes internados naquela instituição receberam uma DDD de ampicilina todos os dias do período em questão. Paralelamente, sugere que houve consumo de 0,7 DDD/ leito/dia de ampicilina, ou seja, que cada paciente internado na instituição recebeu 0,7 DDD de ampicilina todos os dias do período em questão.

Nesse cenário, o sistema de classificação ATC/DDD de fármacos representa uma linguagem comum de descrição da avaliação sobre medicamentos em um país ou local específico, sendo pré-requisito

para comparações de dados estatísticos sobre o uso de medicamentos em nível internacional e em outros níveis.⁴⁷

6. Controle de Infecção e auditoria de antimicrobianos

Devido a características inerentes a sua epidemiologia (incluindo determinantes e população de risco), as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) ou Infecções Hospitalares são frequentemente causadas por microrganismos multidroga-resistentes.⁴⁷ Por essa razão, o controle de prevenção de IRAS tem englobado as políticas de prevenção de resistência, entre elas as intervenções sobre uso de antimicrobianos no interior dos serviços de saúde.⁴⁸

O termo atualmente aplicado para medidas voltadas ao controle do uso de antimicrobianos na literatura em inglês é “antimicrobial stewardship”. Não há uma tradução exata no português, mas tem o significado aproximado de “auditoria de antimicrobianos”. Os objetivos dessas auditorias, conforme guia recente da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) e Sociedade Americana de Epidemiologia em Serviços de Saúde (SHEA), são “otimizar os desfechos clínicos com um mínimo de consequências indesejadas do uso de antimicrobiano, tais como

toxicidade, seleção de organismos patogênicos e emergência de resistência".⁴⁸

No Brasil, a atual regulamentação para o controle de IRAS é baseada na Lei Federal 9.431 de 1997 e Portaria do Ministério da Saúde 2.616 de 1998. Nesta última⁴⁹, estabelece-se a função de um Programa de Controle de Infecção Hospitalar como: "conjunto de ações desenvolvidas deliberada e sistematicamente, com vistas à redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções hospitalares". Para a adequada execução desses programas os hospitais deverão constituir uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)". Entre as atribuições das CCIH definidas na portaria, estão:

- Monitorar o perfil de sensibilidade de microrganismos aos antimicrobianos utilizados na instituição;
- Realizar treinamento em serviço;
- Elaborar normas técnicas para prevenção de infecções com ênfase na regulamentação das necessidades e medidas de isolamento e acompanhamento de sua aplicação;
- Sugerir medidas que resultem na prevenção ou redução das infecções hospitalares;
- Implementar todas as medidas recomendadas e supervisionar sua aplicação;

- Implantar controle do uso de antimicrobianos;
- Elaborar, para a direção do hospital, relatório dos casos de doenças de notificação compulsória, a ser remetido ao órgão estadual de saúde de sua jurisdição;
- Participar na investigação de casos notificados, procurando identificar como o paciente adquiriu a infecção e se, ao ser notificado, já foi transmitida a outro.

Como se pode observar, as atividades de controle de infecção estão intrinsecamente ligadas à prevenção da resistência e ao “antimicrobial stewardship”. Curiosamente, há no Brasil ainda um envolvimento pequeno dos farmacêuticos no controle de infecção e auditoria de antimicrobianos, sendo sua participação nos grupos executores das CCIH ainda pequena.⁵⁰ Talvez por essa razão o emprego de ferramentas de farmacoepidemiologia para medir desfechos e programar intervenções, embora recomendado em *guidelines*⁴⁸, seja pouco aplicado.

7. Pequenos Hospitais no Brasil

No Brasil, o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES; cnes.datasus.gov.br) registava a existência de 6.550 hospitais em 2014. Destes, aproximadamente dois terços possuem menos de 50 leitos, sendo classificados como “hospitais de pequeno porte” (HPP).⁵¹ Entre 829 hospitais do Estado de São Paulo, essa proporção é menor – cerca de 40%. Ainda assim estes pequenos hospitais desempenham papel preponderante no atendimento primário e secundário, especialmente nos municípios do interior.

Um recente inquérito nacional que abordou estrutura para controle de infecção identificou que, quando comparados aos serviços de grande porte, os HPP apresentavam piores índices de conformidade na presença, composição e atividade das CCIH.⁵² O mesmo padrão se repetia em relação a Central de Material e Esterilização (outro serviço essencial ao controle de IRAS), mas não na estrutura de higiene das mãos (pias e dispensadores de álcool gel). Um outro estudo, conduzido por nosso grupo, constatou grande incidência de infecções de sítio cirúrgico em HPP (8,1%).⁵³ Esses relatos são exceções. De forma geral, nem no Brasil nem em outros países há disponibilidade de dados sobre controle de infecção, resistência microbiana e uso de antimicrobianos em HPP.

Em nosso país, apesar de algumas iniciativas da ANVISA – como a restrição da venda de antimicrobianos sem receita e– e do surgimento de Sistemas Estaduais de Vigilância de IRAS^{54,55}, ainda não se abordou de forma ampla o problema do uso inapropriado de agentes anti-infecciosos em hospitais. Esse hiato é ainda maior em relação aos HPP.

8. Justificativa do presente estudo

Há escassa literatura sobre hospitais de pequeno porte no Brasil e no mundo. No entanto, estes desenvolvem grande parte da assistência nos países em desenvolvimento.⁵¹ É plausível supor que o uso de antimicrobianos nesses serviços exerça importante impacto sobre a resistência microbiana. De fato, estudo anterior do nosso grupo demonstrou circulação de patógenos multidroga-resistentes (enterococos resistentes à vancomicina) em um pequeno hospital, a partir do qual esse agente se disseminava para outro de maior porte.⁵⁶

Nosso projeto propõe um primeiro passo no sentido de compreender os padrões de utilização de antimicrobianos em hospitais de pequeno porte. Pretendemos abordar uma região na qual estes hospitais tem participação importante na atenção à saúde.

Em coerência com a complexidade do sistema de saúde brasileiro, pretendemos abranger modelos diversos de gestão, incluindo hospitais públicos, filantrópicos e privados.

Objetivos

Objetivo geral

- Caracterizar o uso de antimicrobianos em hospitais de pequeno porte do interior do Estado de São Paulo, com ênfase naqueles de uso parenteral.

Objetivos específicos

- Identificar a existência de Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e componentes de programa de auditoria de uso de antimicrobianos nos hospitais do estudo.
- Quantificar o uso de diferentes classes e agentes antimicrobianos parenterais.
- Estudar a associação entre os padrões de uso de antimicrobianos parenterais (em geral e de amplo espectro) e as características dos hospitais.

Métodos

1. Delineamento e período de estudo

Foi realizado estudo observacional ecológico incluindo 48 HPP (com até 50 leitos) localizados no interior do Estado de São Paulo. O estudo foi conduzido entre dezembro de 2014 e dezembro de 2016.

2. Critérios de inclusão/exclusão

Os critérios de inclusão no estudo para hospitais foram: (a) ser cadastrados no CNES, com informação de até 50 leitos de pacientes agudos (clínicos, cirúrgicos, pediátricos, ginecológicos); (b) estar localizados no interior do Estado de São Paulo.

Foram excluídos do estudo: (a) hospitais localizados na Região Metropolitana de São Paulo, Litoral Paulista e áreas correspondentes a região metropolitana de Campinas; (b) hospitais de longa permanência e/ou de atenção psiquiátrica; (c) hospitais-dia; (d) prontos-socorros com internações provisórias; (e) hospitais com menos de 10 internações em 60 dias; (f) dificuldades operacionais de acesso aos serviços.

3. Seleção e recrutamento dos hospitais

Os hospitais foram selecionados em banco de dados obtido a partir do cadastro de domínio público do CNES (cnes.datasus.gov.br). Foram recrutados a partir de contato dos pesquisadores com seu administrador. Em casos de recusa, novo hospital foi incluído.

4. Procedimentos éticos e operacionais para coleta de dados

Após contato com o administrador, foi agendada visita ao hospital. Nesse momento, foi aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao administrador e (quando cabível) aos responsáveis pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e pela farmácia hospitalar. Os dados foram coletados em entrevista e em documentos administrativos – protocolos terapêuticos, relatórios de CCIH, planilhas de dispensação de antimicrobianos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu.

5. Dados coletados

5.1. Caracterização dos hospitais

Os hospitais foram caracterizados quanto à natureza (públicos, privados, filantrópicos), número de leitos, especialidades. Foi avaliada a existência de CCIH, com portaria de constituição e presença de laboratório microbiológico de referencia. Avaliamos também a existência de protocolos ou recomendações terapêuticas referentes ao uso de antimicrobianos, assim como práticas de treinamentos/capacitação para uso desses fármacos e existência de rotina de controle restritivo de sua prescrição.

5.2. Caracterização do uso de antimicrobianos

Dados foram levantados junto à farmácia hospitalar. Consultamos planilhas referentes à dispensação de antimicrobianos nos últimos 60 dias. Os dados pesquisados foram: (a) princípios ativos (antibióticos) e sua classe; (b) caracterização do produto (genérico, similar, original de marca).

5.3. Dados complementares

Para obtermos denominadores de quantificação do uso de antimicrobianos, buscamos dados administrativos relativos ao número de admissões hospitalares nos últimos 60 dias.

6. Procedimentos de análise dos dados

Os dados foram submetidos a análise descritiva. A quantificação do uso de antimicrobianos foi realizada pelo método ATC/DDD (*Anatomical-Therapeutic-Clinical / Defined Daily Doses*). Esse é um método corrente de aferição de indicadores farmacoepidemiológicos, que define o uso de antimicrobianos em termos de doses diárias médias padronizadas.⁵⁷ Assim sendo, as doses de antimicrobianos dispensadas pelas farmácias dos hospitais do estudo foram convertidas (conforme tabela padrão) em Doses Diárias Definidas (DDD).⁵⁸ A seguir, foram ajustadas para movimentação hospitalar, sendo expressas em DDD/100 admissões. Damos ênfase ao uso de antimicrobianos parenterais, por ser constatada a dificuldade de garantir que medicamentos orais tenham sido utilizados durante a internação (ou seja, poderia haver dispensação para pacientes ambulatoriais).

Ainda na fase descritiva, para abordar a diversidade no uso de antimicrobianos, construímos dendrogramas utilizando como variáveis de agrupamento a intensidade do uso de classes de antimicrobianos parenterais (DDD/100 admissões). Utilizamos como parâmetro as distâncias euclidianas entre valores de cada antimicrobiano individual ou classe para hospitais, com agrupamento hierárquico tipo UPGMA (*unweighted pair-group average*). O critério para formação de *clusters* foi a distância de um desvio padrão entre diferentes hospitais.

Em etapas analíticas, abordamos associações entre padrão de uso de antimicrobianos e as demais variáveis do estudo, como: natureza do hospital, especialidades existentes, presença de CCIH, existência de protocolos terapêuticos. Para tanto, utilizamos modelos uni e multivariados de Regressão Binomial Negativa com Link de Log. A base racional para escolha desse modelo de regressão é a sua adequação a medidas de contagem ou taxas nas quais há superdispersão dos dados (variância superior à média), situação na qual esse modelo fornece estimativas mais adequadas que a Regressão de Poisson.⁵⁹

Em nossa análise, estávamos especialmente interessados em identificar o impacto de medidas de controle de infecção/auditoria de antimicrobianos sobre o uso agregado desses fármacos. Desta forma, tivemos especial atenção aos seguintes fatores:

- Existência de CCIH constituída.
- Presença de médico infectologista na constituição da CCIH.
- Existência de Protocolos para uso de antimicrobianos (pelo menos um protocolo apresentado por escrito).
- Realização de treinamentos sobre uso de antimicrobianos para corpo clínico (pelo menos um treinamento no último ano).
- Rotina de controle restritivo de antimicrobianos.
- Existência de laboratório de microbiologia de referencia.

Eses seis itens mostraram grande coincidência e colinearidade. Por essa razão, no modelo multivariado, estudamos cada item em particular ajustado para dados de contexto (população, Índice de Desenvolvimento Humano [IDH] e Índice de Gini^a do município sede; número de hospitais de ensino na Regional de Saúde; ano e estação em que os dados foram coletados) e características do hospital (natureza financeira, atendimento ao Sistema Único de Saúde [SUS], especialidades). Para analisar os itens em conjunto, criamos um “Índice de Auditoria” em que a presença de cada um deles vale um ponto. Por fim, analisamos alternativamente a existência de CCIH em atividade por pelo menos 5 anos no hospital.

Para definir o desfecho “antimicrobianos de amplo espectro” utilizamos o critério aplicado por Stenehjem et al.⁶⁰ Foram incluídas nessa categoria as seguintes classes ou agentes: aminoglicosídeos,

^a Índice que mede a desigualdade de renda, sendo tanto maior quanto mais amplas as diferenças de renda entre famílias de uma localidade.

fluoroquinolonas, monobactams, ceftazidima, cefepima, ceftarolina, ertapenem e vancomicina (grupo 4 de Stenehjem), imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, polimixinas, daptomicina e linezolida (grupo 5 de Stenehjem).

O banco de dados foi gerado em Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Análises descritivas foram feitas utilizando o EPI INFO 7.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) e as análises de regressão realizadas em STATA 14 (Stata, College Station, Texas). *Boxplots* foram gerados em SPSS 20 (IBM, Armonk, NY) e dendrogramas no NNESS 9 (LLC, Kaysville, Utah, USA).

Resultados

1. Apresentação detalhada dos achados

1.1. Características dos hospitais do estudo

Foram contatados 84 hospitais, sendo visitas realizadas em 77 e incluídos ao final 48 deles. A **Figura 3** apresenta fluxograma de inclusão.

As distribuição dos hospitais por Direções Regionais de Saúde (DRS), unidades administrativas da Secretaria de Estado da Saúde, é mostrada na **Figura 4**. Foi incluído somente um hospital por município.

Tomados em conjunto, os hospitais do estudo apresentavam um total de 1.478 leitos (média=30,8; mediana=30; quartis=21-42) e durante os dois meses dos quais os dados foram coletados internaram 7.325 pacientes (média=152,6; mediana=110; quartis=46-197).

Outras características dos hospitais visitados são apresentadas nas **Tabela 1** e **2**. Nesta última tabela, fica clara a diversidade de porte, movimento e quanto à existência de hospitais de ensino na DRS sede.

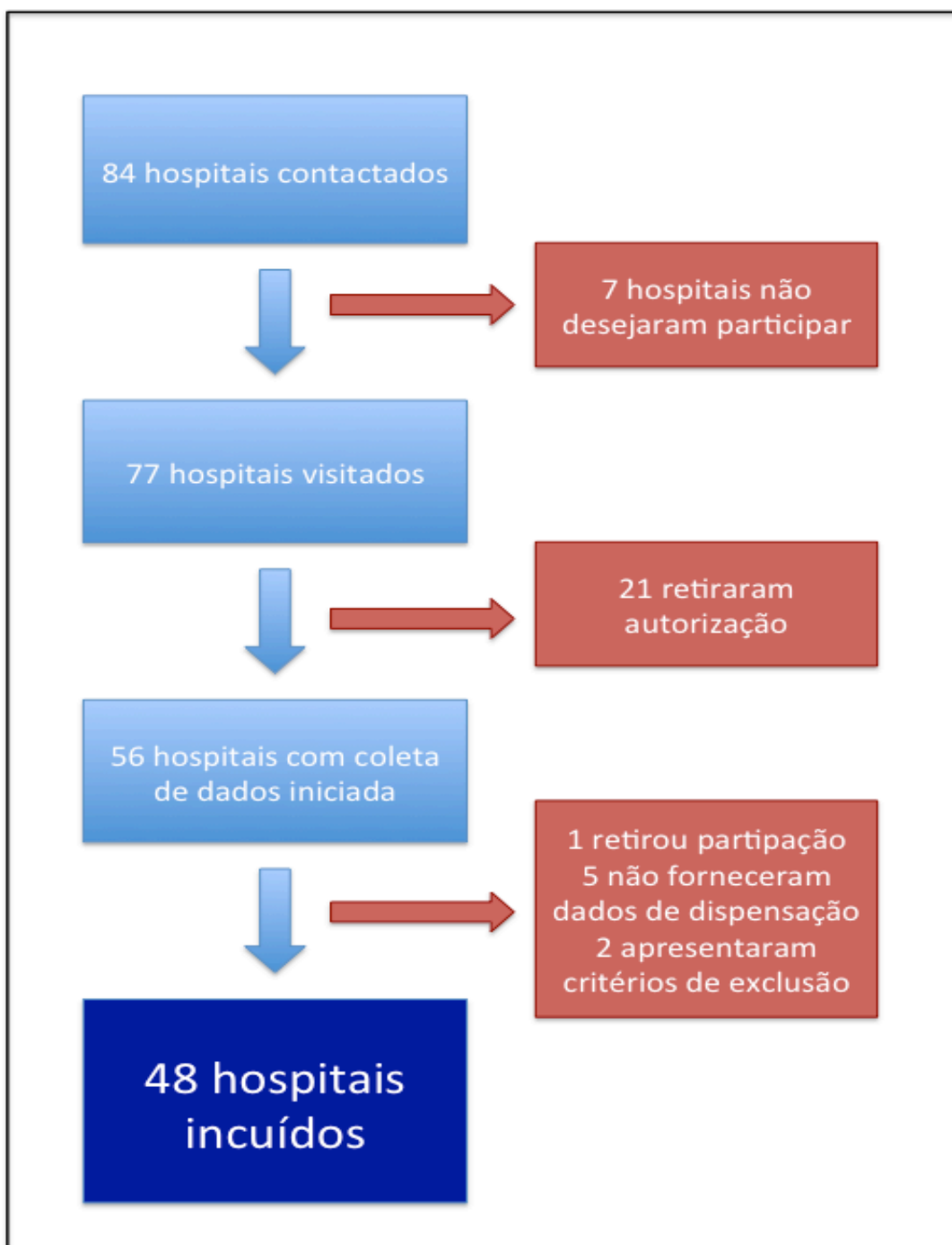


Figura 3. Fluxograma de inclusão de hospitais no estudo.

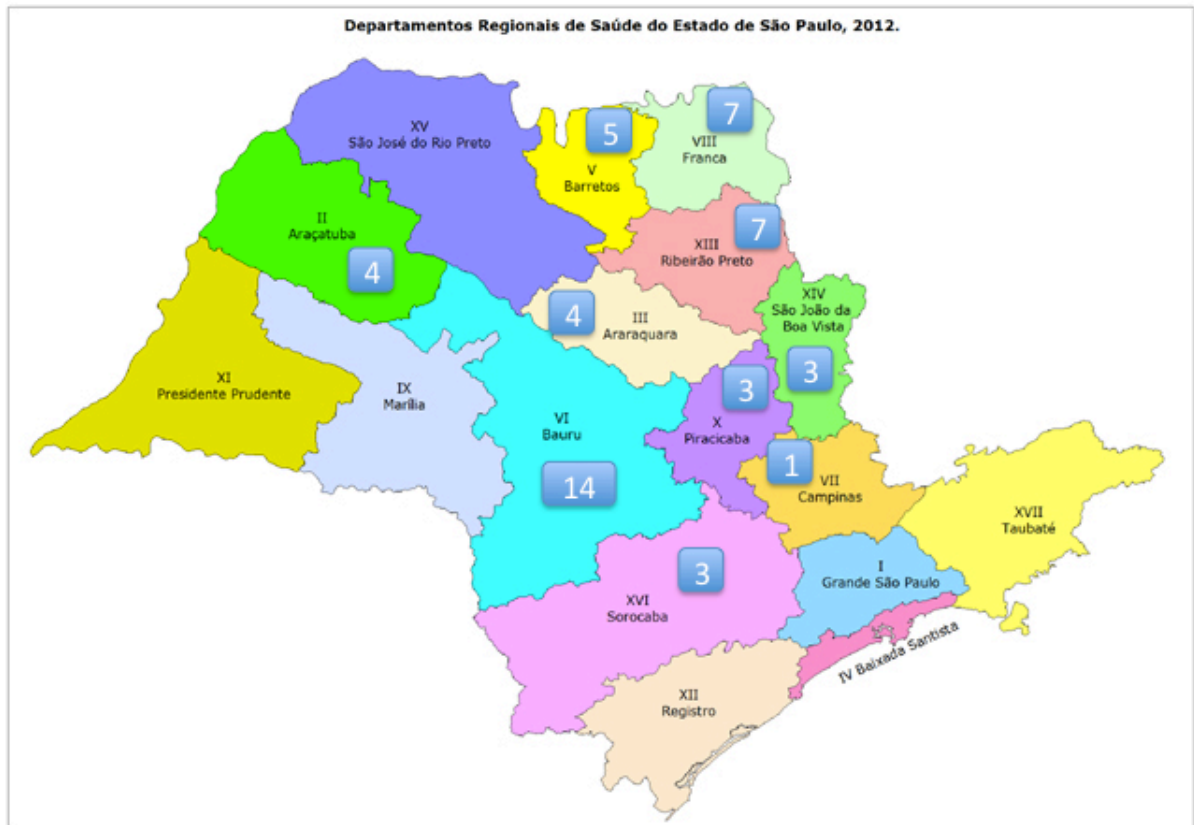


Figura 4. Distribuição de hospitais visitados conforme Direções Regionais de Saúde do Estado de São Paulo (Fonte do mapa original: Secretaria de Estado da Saúde /SP).

Tabela 1. Características dos hospitais incluídos no estudo.

Característica	N hospitais	Proporção
Natureza		
<i>Público</i>	9	18,8%
<i>Privado</i>	2	4,2%
<i>Filantrópico</i>	37	77,1%
Atendimento SUS	46	95,8%
Especialidades médicas		
<i>Clínica Médica</i>	47	97,9%
<i>Cirurgia</i>	30	62,5%
<i>Ginecologia/Obstetrícia</i>	31	64,6%
<i>Pediatria</i>	35	72,9%
Unidade de Terapia Intensiva	1	2,1%
CCIH	35	72,9%
CCIH há 5 anos ou mais	20	41,7%
Infectologista	4	8,3%
Protocolos de antimicrobianos	17	35,4%
Capacitações em antimicrobianos	19	39,6%
Controle restritivo de antimicrobianos	23	47,9%
Laboratório de microbiologia	44	91,7%

Tabela 2. Porte e movimentação dos hospitais do estudo.

Característica	Mediana	Limites
Número de Leitos	30	6-50
Internações nos últimos 2 meses	110	12-724
Dados da cidade sede		
<i>População (x 10.000)*</i>	19,1	6,3-66,3
<i>Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)*</i>	0,74	0,68-0,81
<i>Índice de Gini*</i>	0,46	0,37-0,60
Número de hospitais de ensino na DRS sede	1	0-6

Quanto aos itens relacionados ao controle de infecção e auditoria de antimicrobianos, estes são apresentados na **Tabela 3**

Tabela 3. Itens relacionados a controle de infecção/auditoria de antimicrobianos, incluindo coincidências positivas.

CARACTERÍSTICAS	CCIH	CCIH >= 5 anos	Infectologista	Protocolos	Capacitações	Controle	Microbiologia
CCIH (35; 72,9%)	...	64,5%	11,4%	48,6%	54,3%	65,7%	97,1%
CCIH >= 5 anos (20; 41,7%)	5,0%	60,0%	60,0%	65,0%	95,0%
Infectologista (4; 8,3%)	100,0%	25,0%	...	50,0%	75,0%	75,0%	100,0%
Protocolos (17; 34,4%)	100,0%	70,6%	11,8%	...	82,4%	88,2%	100,0%
Capacitações (19; 39,6%)	100,0%	63,2%	15,8%	73,7%	...	94,7%	100,0%
Controle (23; 47,9%)	100,0%	56,5%	13,0%	65,2%	78,3%	...	100,0%
Microbiologia (44; 91,7%)	77,3%	43,2%	9,1%	38,6%	43,2%	52,3%	...

Obs.: A primeira coluna apresenta características pertinentes ao controle de infecção ou uso de antimicrobianos. Entre parênteses o número de hospitais e percentual no total da amostra (48 hospitais). As linhas apresentam a proporção de coincidências positivas para cada uma dessas características.

1.2. *Magnitude e preditores do uso de antimicrobianos*

O uso agregado de antimicrobianos foi de 287,6 DDD/100 admissões, sendo os agentes parenterais responsáveis por 242,0 DDD/100 admissões, ou 84,1% do uso. A mediana do uso de antimicrobianos parenterais por hospital foi de 273,5 DDD/ 100 admissões (quartis=63,2-457,8). A **Figura 5** apresenta o uso conforme classe ou fármaco específico. Nota-se o franco predomínio de cefalosporinas e fluoroquinolonas. Entre as cefalosporinas, a ceftriaxona foi a mais utilizada (97,7 DDD/100 admissões). Já as fluoroquinolonas tiveram seu uso assim distribuído: ciprofloxacina, 22,60 DDD/100 admissões; levofloxacina, 19,98/100 admissões. Se considerarmos a classificação de espectro proposta por Stenehjem et al⁶⁰, observamos que o uso de antimicrobianos das categorias 4 e 5 totalizou 61,13 e 3,66 DDD/100 admissões. Em conjunto, os antimicrobianos de amplo espectro somaram 64,79DDD/100 admissões, ou 26,8% do total de antimicrobianos utilizados em HPP. A **Figura 6** apresenta a distribuição da proporção de antimicrobianos de amplo espectro por hospitais individuais.

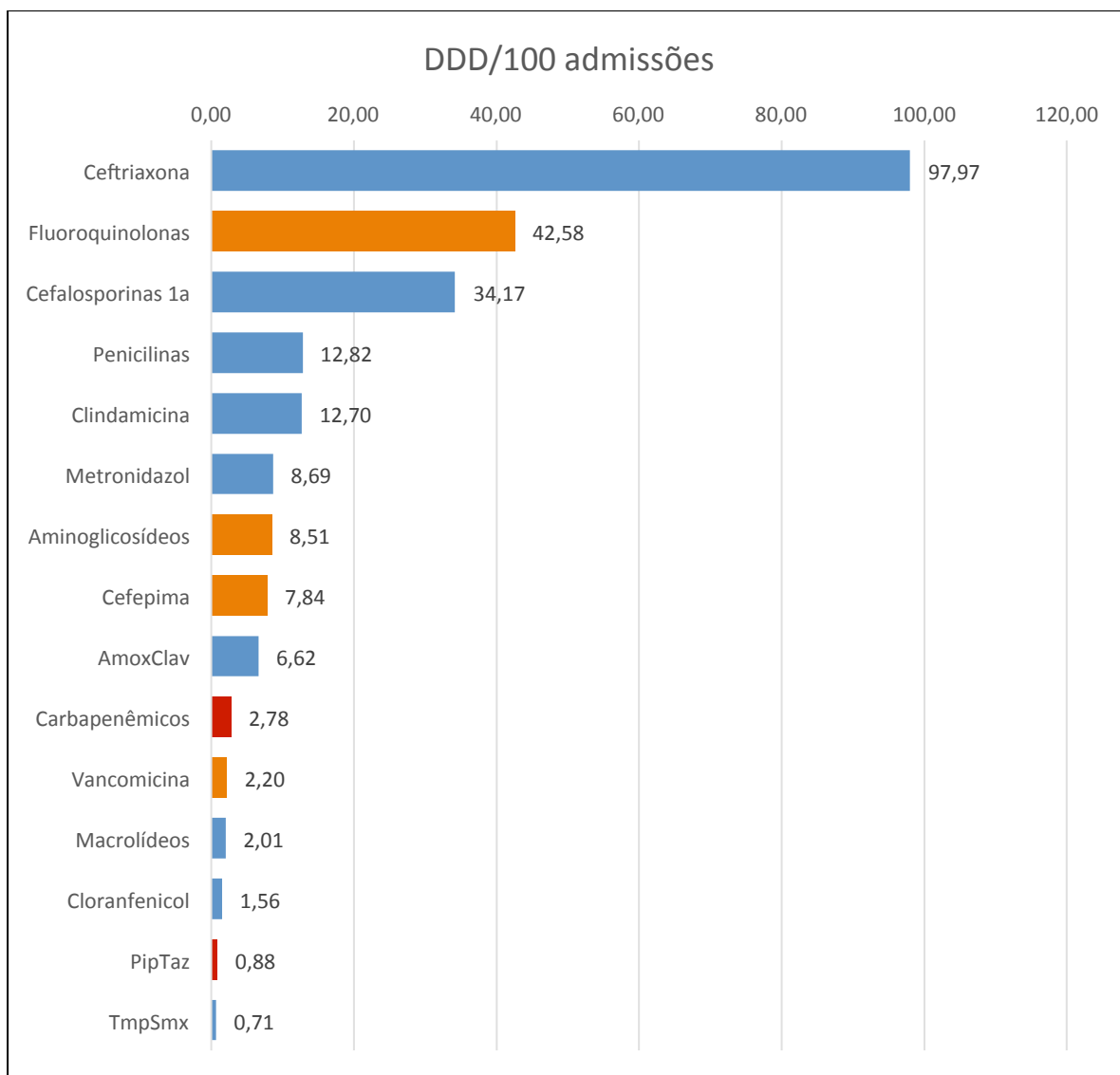


Figura 5. Média agregada do uso de classes e agentes antimicrobianos (em DDD/100 admissões).

Apresentamos destacados os antimicrobianos de amplo espectro. Em laranja e vermelho, categorias 4 e 5 de Stenehjem, respectivamente.

AmoxClav, Amoxicilina/Clavulanato; PipTaz, Piperacilina/Tazobactam

Tabela 4. Distribuição do uso de classes e agentes antimicrobianos específicos nos hospitais do estudo.

	Média agregada	Mínimo	P10	P25	Mediana	P75	P90	Máximo
Ceftriaxone	97,97	0,00	48,79	64,46	112,02	168,27	266,73	414,68
Fluoroquinolonas	42,58	0,00	0,00	7,24	23,21	45,45	69,87	183,08
Cefalosporinas 1a	34,17	0,00	0,00	7,16	21,86	47,58	74,04	213,46
Penicilinas	12,82	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,37	605,18
Clindamicina	12,70	0,00	0,00	0,00	5,40	18,76	31,59	142,31
Metronidazol	8,69	0,00	0,00	0,00	2,42	15,11	27,04	52,91
Aminoglicosídeos	8,51	0,00	0,00	0,00	1,92	9,41	18,08	203,19
Cefepima	7,84	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,01	114,68
AmoxClav	6,62	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10,16	113,47
Carbapenêmicos	2,78	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,17	19,14
Vancomicina	2,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,38	18,10
Macrolídeos	2,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,24	22,97
Cloranfenicol	1,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,43	39,48
PipTaz	0,88	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	30,43
TmpSmx	0,71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	1,34	23,15

Obs.: Média agregada e mediana apresentadas em negrito.

AmoxClav, Amoxicilina/Clavulanato; PipTaz, Piperacilina-Tazobactam.

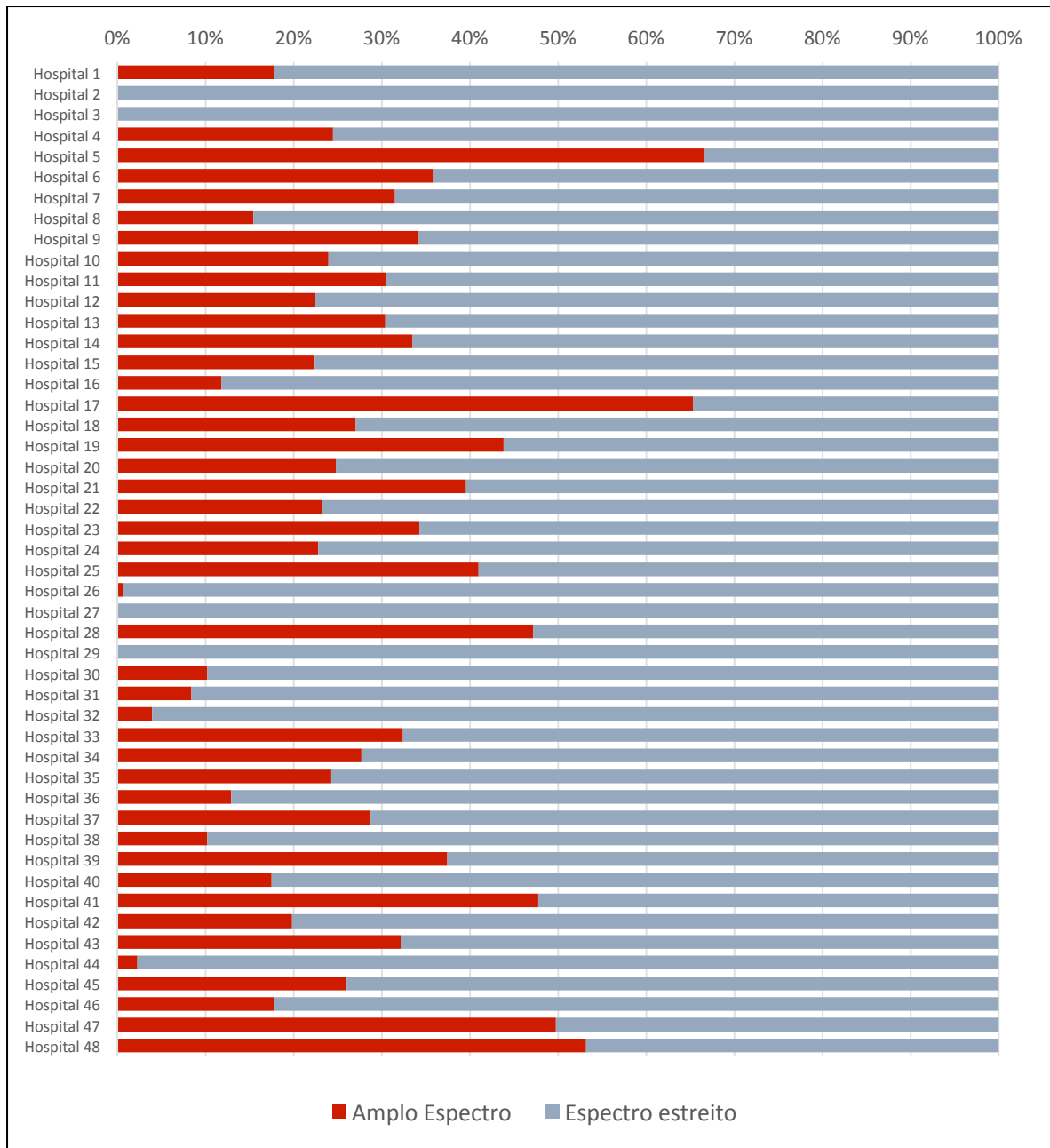


Figura 6. Proporção de uso de antimicrobianos de amplo espectro por hospitais individuais.

Como se pode observar na **Figura 6**, os hospitais apresentaram grande variação no padrão de uso de antimicrobianos. Realizamos análise de *clusters* utilizando os padrões de uso de agentes parenterais. Foram obtidos 3 *clusters* que em conjunto agregavam 36 HPP, enquanto 12 deles tiveram padrão de uso não aglomerável (**Figura 7**). A associação entre *clusters* e características dos serviços são mostradas na **Tabela 5**.

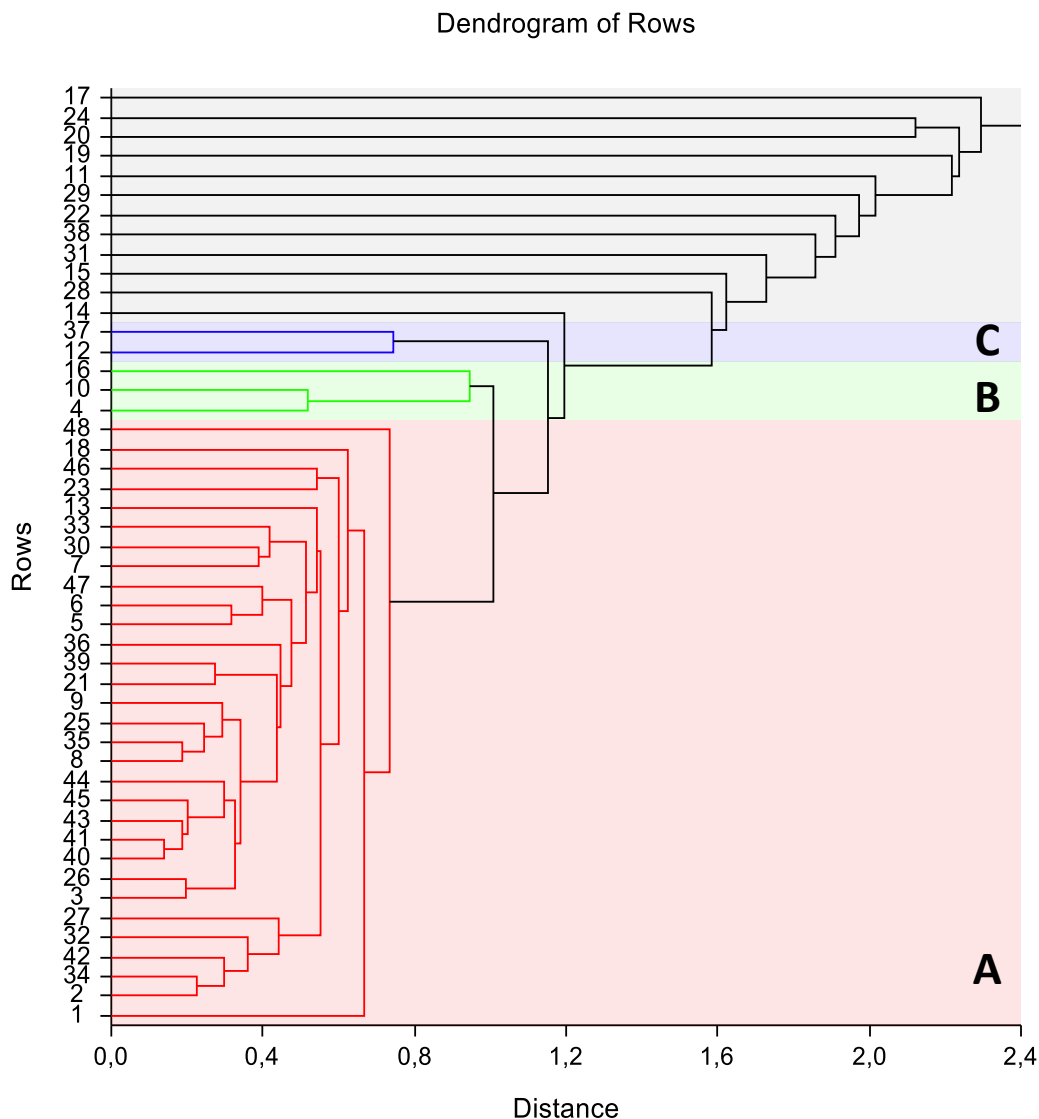


Figura 7. Dendrograma resultante de análise de *clusters* baseada no padrão de prescrição de antimicrobianos parenterais. A distância é apresentada em número de desvios-padrões. Consideramos o limite de 1 esvio padrão para definição de *clusters*, que são indicados por letras na figura. Hospitais que não se agruparam estão listados nas linhas superiores, sobreados em cinza.

Tabela 5. Características dos hospitais agrupados em *clusters* de padrões de uso de antimicrobianos e daqueles não agrupáveis.

Características	Cluster A (31)	Cluster B (3)	Cluster C (2)	NA (12)
DRS sede dos hospitais	II, III, V, VI, VIII, X, XIII, XIV, XVI	XIII, XVI	III, XIII	VI, VIII, X, XIII, XVI
CCIH	80,6%	66,7%	100,0%	50,0%
CCIH>=5 anos	58,1%	0,0%	50,0%	8,3%
Infectologista	6,5%	33,3%	0,0%	8,3%
Protocolos	48,4%	0,0%	50,0%	8,3%
Treinamentos	48,4%	33,3%	50,0%	16,7%
Contr restritivo	54,8%	33,3%	100,0%	25,0%
Microbiologia	65,9%	66,7%	100,0%	91,7%

Obs.: Não houve diferenças estatística significantes nas características estudadas.

Quando analisamos fatores associados ao uso de antimicrobianos em modelos univariados de Regressão Binomial Negativa, percebemos associação positiva com a presença de especialidades clínicas e coleta de dados incluindo meses frios (outono ou inverno). Houve associação negativa com presença de: CCIH ativa há pelo menos 5 anos, protocolos de uso de antimicrobianos, treinamentos para corpo clínico e controle restritivo. Também obtemos significância para o índice constituído do número de características associadas a controle de infecção/auditoria de antimicrobianos. Os resultados são resumidos na **Tabela 6**.

Quando as variáveis citadas acima são analisadas e modelos multivariados, com ajuste para dados de contexto e características dos hospitais, observa-se associação negativa entre magnitude do uso de antimicrobianos e: presença de CCIH há pelo menos 5 anos, protocolos terapêuticos, treinamentos para corpo clínico, controle restritivo e presença de laboratório de microbiologia. Permanece como fator protetor também o “índice de auditoria”, composto número de características presentes (**Tabela 7**).

Tabela 6. Fatores associados à magnitude do uso de antimicrobianos parenterais em hospitais de pequeno porte, em modelos univariados de Regressão Binomial Negativa.

Fatores	RT (IC95%)	p
<i>Fatores de contexto</i>		
População do município sede (x 10.000)	1,00 (0,99-1,00)	0,43
Índice de Desenvolvimento Humano (/100)	0,99 (0,93-1,05)	0,76
Índice de Gini*	0,98 (0,94-1,02)	0,26
Número de hospitais escola na DRS sede	1,02 (0,92-1,22)	0,73
Dados coletados para meses frios**	1,56 (1,26-2,22)	0,009
<i>Características do Hospital</i>		
Hospital privado	0,91 (0,60-1,40)	0,67
Atende Sistema Único de Saúde (SUS)	1,27 (0,56-2,90)	0,57
Especialidades clínicas	8,75 (3,00-25,52)	<0,001
Especialidades cirúrgicas	0,78 (0,56-1,10)	0,15
Ginecologia/Obstetrícia	0,5 (0,54-1,05)	0,10
Pediatria	1,05 (0,77-1,52)	0,82
Unidade de Terapia Intensiva	1,02 (0,32-3,25)	0,98
<i>Controle de infecção/antimicrobianos</i>		
CCIH***	0,81 ((0,56-1,17)	0,26
CCIH há pelo menos 5 anos	0,64 (0,47-0,87)	0,005
Presença de infectologista***	1,02 (0,56-1,86)	0,94
Protocolos de uso de antimicrobianos***	0,63 (0,46-0,88)	0,006
Treinamentos para corpo clínico***	0,50 (0,38-0,67)	<0,001
Controle restritivo de antimicrobianos***	0,64 (0,7-0,87)	0,005
Laboratório de microbiologia***	0,75 (0,41-1,35)	0,34
Número de "itens de auditoria"	0,86 (0,76-0,94)	0,001

Obs.: Resultados significantes apresentados em negrito.*Índice que mede a desigualdade de renda. **Meses frios: abril a setembro. ***Variáveis que contam como "itens de auditoria". CCIH, comissão de controle de infecção hospitalar; RT, Razão de Taxas; IC, intervalo de confiança.

Tabela 7. Efeito de variáveis associadas a controle de infecção e auditoria de antimicrobianos sobre o uso geral desse fármacos, com ajuste para variáveis de contexto e características dos hospitais.

Fatores	RT sem ajuste	RT ajustada 1	RT ajustada 2	RT ajustada 3
CCIH*	0,81 (0,56-1,17)	0,79 (0,55-1,15)	0,85 (0,60-1,22)	0,87 (0,64-1,20)
CCIH>=5 anos	0,64 (0,47-0,87)	0,72 (0,51-1,01)	0,59 (0,45-0,79)	0,69 (0,52-0,91)
Infectologista*	1,02 (0,46-1,86)	0,91 (0,52-1,59)	2,13 (1,07-4,21)	1,60 (0,86-3,00)
Protocolos*	0,63 (0,46-0,88)	0,62 (0,45-0,86)	0,69 (0,50-0,94)	0,63 (0,47-0,85)
Treinamentos*	0,50 (0,38-0,67)	0,51 (0,40-0,66)	0,55 (0,41-0,74)	0,56 (0,44-0,72)
Contr. restritivo*	0,64 (0,47-0,87)	0,60 (0,45-0,80)	0,72 (0,53-0,98)	0,67 (0,55-0,87)
Microbiologia*	0,75 (0,41-1,35)	0,63 (0,37-1,08)	0,76 (0,44-1,30)	0,55 (0,35-0,86)
“Itens de auditoria”	0,86 (0,79-0,94)	0,84 (0,77-0,91)	0,88 (0,80-0,97)	0,86 (0,80-0,93)

Obs.: Todos os dados são apresentados em Razão de Taxas (Intervalo de Confiança 95%). Resultados significantes são mostrados em negrito. Ajuste 1, variáveis de contexto. Ajuste 2, característica dos hospitais. Ajuste 3, ambas.

*Variáveis que compõem os “itens de auditoria”. CCIH, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.

Quanto realizamos análises semelhantes para o uso de antimicrobianos de amplo espectro (categorias 4 e 5 de Stenehjem), identificamos na análise univariada (**Tabela 8**) associação positiva com presença de especialidades clínicas e negativa com treinamentos. Após ajuste para variáveis de contexto e características do hospital (**Tabela 9**), a presença de CCIH ativa 5 anos ou mais e a realização de treinamentos são negativamente associadas ao uso.

Tabela 8. Fatores associados à magnitude do uso de antimicrobianos parenterais de amplo espectro em hospitais de pequeno porte, em modelos univariados de Regressão Binomial Negativa.

Fatores	RT (IC95%)	p
<i>Fatores de contexto</i>		
População do município sede (x 10.000)	1,00 (0,99-1,000)	0,81
Índice de Desenvolvimento Humano (/100)	0,97 (0,86-1,08)	0,54
Índice de Gini (/100)*	0,99 (0,93-1,07)	0,85
Número de hospitais escola na DRS sede	1,01 (0,84-1,23)	0,84
Dados coletados para meses frios**	1,64 (0,84-3,22)	0,15
<i>Características do Hospital</i>		
Hospital privado	1,12 (0,50-2,54)	0,78
Atende Sistema Único de Saúde (SUS)	1,36 (0,28-6,62)	0,70
Especialidades clínicas	604,41 (35,98->1000)	<0,001
Especialidades cirúrgicas	0,70 (0,37-1,34)	0,29
Ginecologia/Obstetrícia	0,62 (0,32-1,19)	0,15
Pediatria	1,06 (0,52-2,17)	0,89
Unidade de Terapia Intensiva	0,65 (0,07-6,00)	0,70
<i>Controle de infecção/antimicrobianos</i>		
CCIH***	0,94 (0,46-1,91)	0,86
CCIH há pelo menos 5 anos	0,63 (0,34-1,19)	0,16
Presença de infectologista***	0,92 (0,29-2,90)	0,89
Protocolos de uso de antimicrobianos***	0,78 (0,40-1,52)	0,47
Treinamentos para corpo clínico***	0,51 (0,27-0,96)	0,04
Controle restritivo de antimicrobianos***	0,94 (0,50-1,78)	0,86
Laboratório de microbiologia***	0,92 (0,29-2,89)	0,88
Número de "itens de auditoria"	0,91 (0,75-1,11)	0,37

Obs.: Resultados significantes apresentados em negrito.*Índice que mede a desigualdade de renda. **Meses frios: abril a setembro. ***Variáveis que contam como "itens de auditoria". CCIH, comissão de controle de infecção hospitalar; RT, Razão de Taxas; IC, intervalo de confiança.

Tabela 9. Efeito de variáveis associadas a controle de infecção e auditoria de antimicrobianos sobre o uso de agentes de amplo espectro, com ajuste para variáveis de contexto e características dos hospitais.

Fatores	RT sem ajuste	RT ajustada 1	RT ajustada 2	RT ajustada 3
CCIH*	0,94 (0,46-1,91)	0,70 (0,36-1,62)	0,80 (0,38-1,67)	0,71 (0,32-1,54)
CCIH>=5 anos	0,63 (0,34-1,19)	0,48 (0,20-1,15)	0,48 (0,26-0,86)	0,40 (0,19-0,83)
Infectologista*	0,92 (0,29-2,90)	0,83 (0,26-2,66)	1,84 (0,46-7,43)	1,25 (0,91-1,38)
Protocolos*	0,78 (0,40-1,52)	0,71 (0,32-1,56)	0,67 (0,35-1,30)	0,64 (0,31-1,34)
Treinamentos*	0,51 (0,27-0,96)	0,42 (0,22-0,83)	0,50 (0,27-0,94)	0,44 (0,22-0,89)
Contr. restritivo*	0,94 (0,50-1,78)	0,67 (0,32-1,38)	1,04 (0,54-2,02)	0,88 (0,44-1,74)
Microbiologia*	0,92 (0,29-2,89)	0,70 (0,21-2,36)	0,78 (0,28-2,17)	0,62 (0,22-1,70)
"Itens de auditoria"	0,91 (0,75-1,11)	0,83 (0,67-1,03)	0,90 (0,73-1,10)	0,85 (0,69-1,05)

Obs.: Todos os dados são apresentados em Razão de Taxas (Intervalo de Confiança 95%). Resultados significantes são mostrados em negrito. Ajuste 1, variáveis de contexto. Ajuste 2, característica dos hospitais. Ajuste 3, ambas. *Variáveis que compõem os "itens de auditoria". CCIH, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.

Uma representação gráfica em *boxplot* da dispersão dos desfechos de interesse (uso agregado de antimicrobianos parenterais em geral ou de amplo espectro), coerente com os resultados apresentados acima, pode ser vista nas **Figura 8, 9 e 10.**

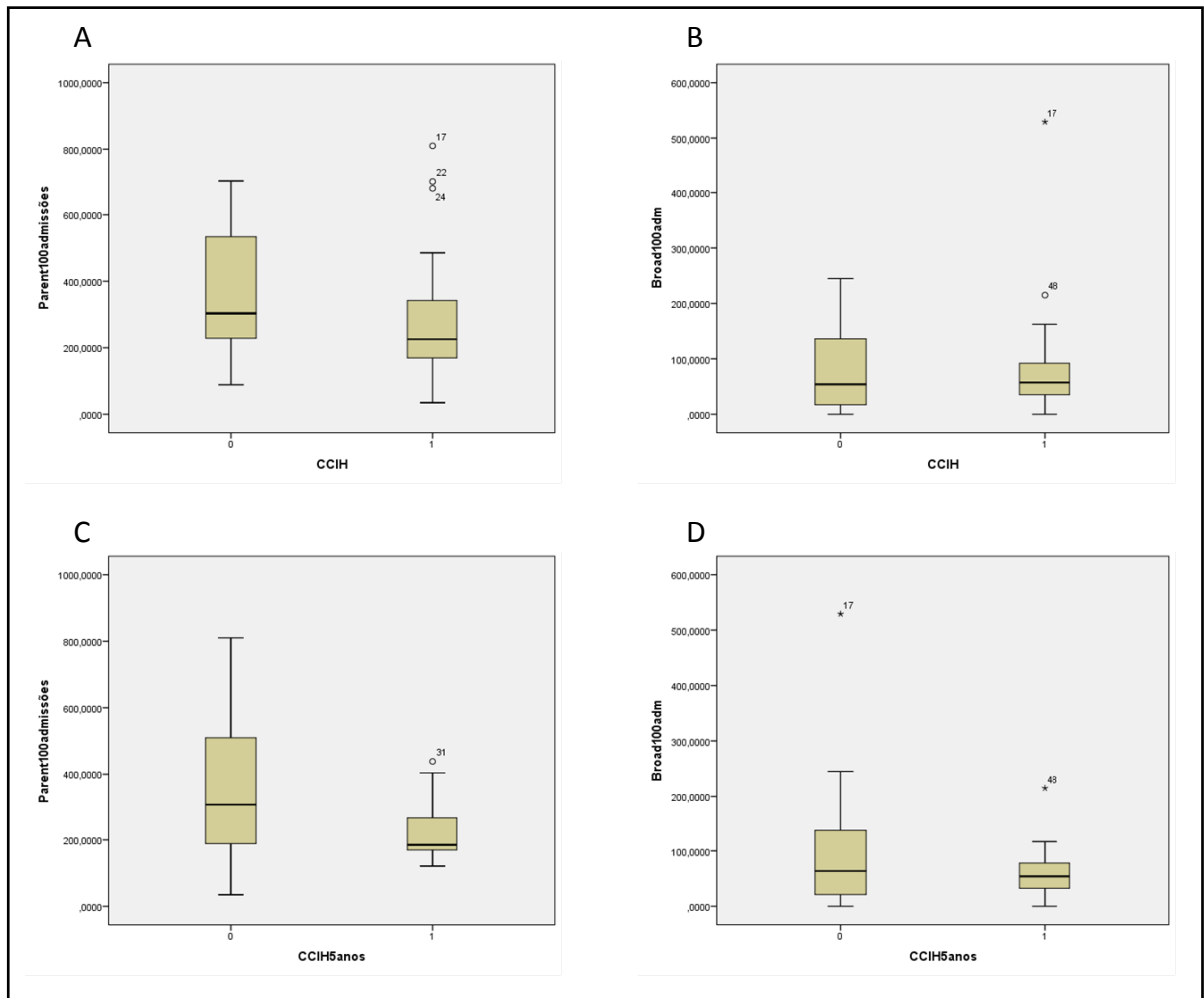


Figura 8. Boxplots mostrando dispersão dos desfechos de interesse estratificados pela presença de CCIH (A e B) ou CCIH ativa há 5 anos ou mais (C e D). A coluna da esquerda apresenta uso total de antimicrobianos parenterais e a da direita, agentes de amplo espectro. 0=ausência, 1=presença.

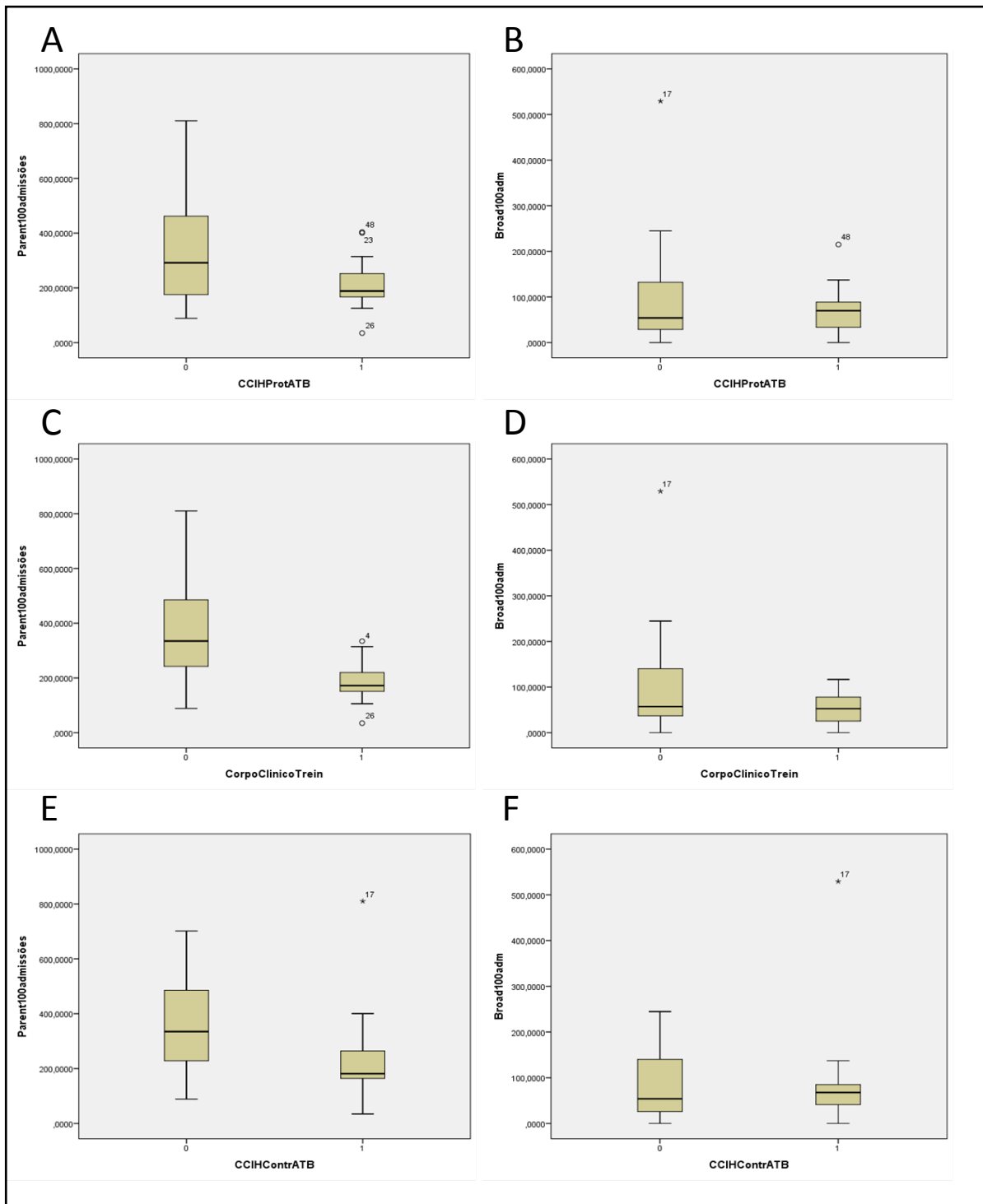


Figura 9. Boxplots mostrando dispersão dos desfechos de interesse estratificados pela existência de protocolos terapêuticos (A e B), treinamentos para corpo clínico (C e D) ou controle restritivo de antimicrobianos (E e F). A coluna da esquerda apresenta uso total de antimicrobianos parenterais e a da direita, agentes de amplo espectro. 0=ausência, 1=presença.

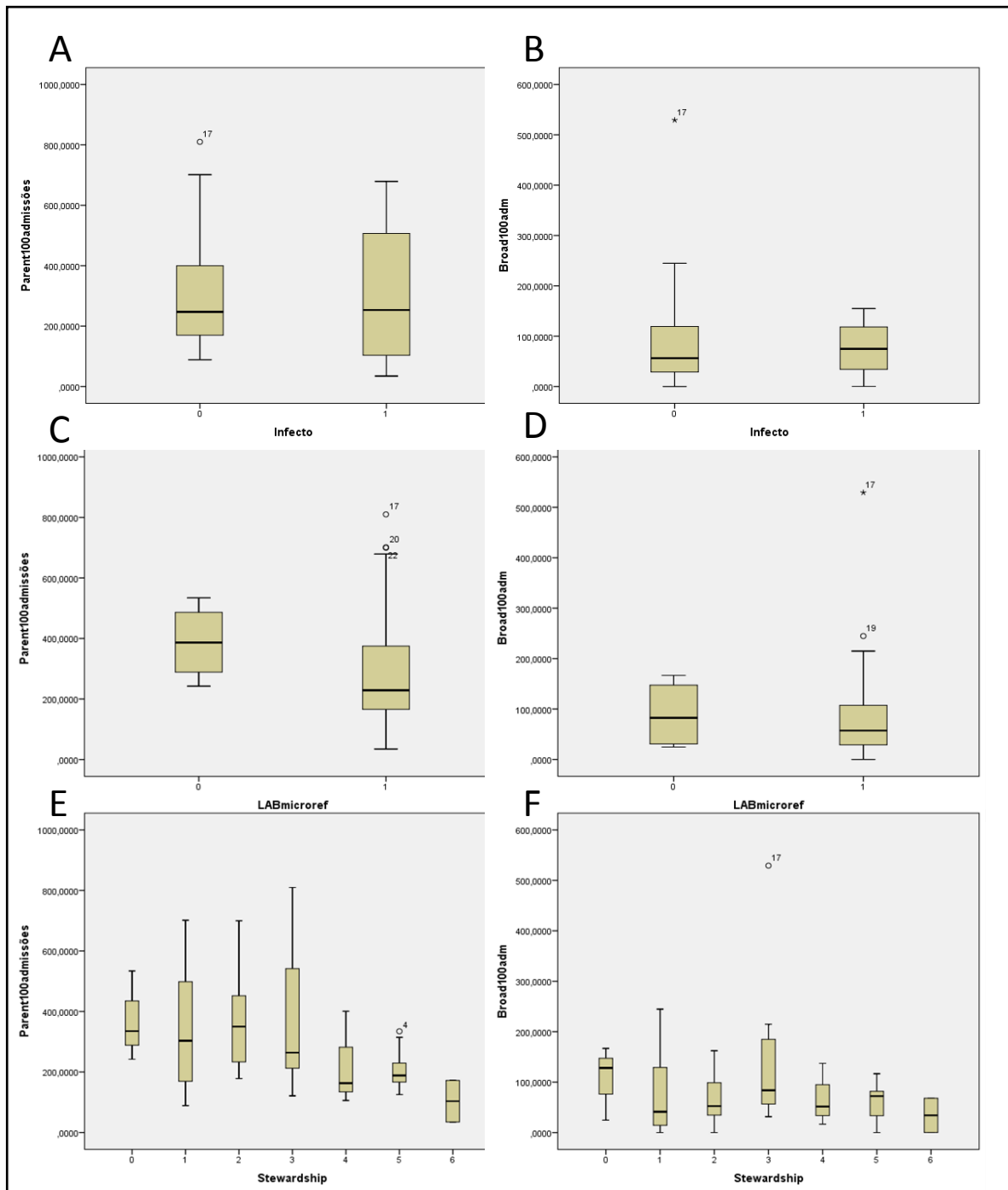


Figura 10. Boxplots mostrando dispersão dos desfechos de interesse estratificados pela existência de médico infectologista (A e B) e laboratório de microbiologia (C e D). Apresenta-se também o uso de antimicrobianos conforme número de “itens de auditoria/stewardship” (E e F). A coluna da esquerda apresenta uso total de antimicrobianos parenterais e a da direita, agentes de amplo espectro. 0=ausência, 1=presença.

2. Artigo enviado para publicação

Periódico: Journal of Hospital Infection (Qualis B1)

Title: Use of parenteral antimicrobials in very small hospitals in inner Brazil: patterns, determinants and opportunities for intervention in developing countries.

Authors:

Júlia Laurindo Giacomini, RN

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, MD, PhD

Authors' affiliation:

Department of Tropical Diseases, Faculdade de Medicina de Botucatu (Botucatu School of Medicine), State University of São Paulo (Unesp). City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

Corresponding author:

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Departamento de Doenças Tropicais

Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito de Rubião Júnior, CEP 18618-970

Phone: +55 14 3880 1284

Fax: +55 14 3811 6212

Email: cmfortaleza@uol.com.br

Abstract

Much of healthcare in developing countries takes place in small hospitals. Little is known about the use of antimicrobials in those settings. We studied the 60-day use of parenteral antimicrobials in 48 hospitals with up to 50 beds in inner Brazil. The overall use was 242.0 Defined Daily Doses per 100 admissions, and broad-spectrum agents accounted for 26.8%. The existence of local guidelines, educational measures and restrictive policies for antimicrobial prescriptions, as well as infection control and microbiology resources, were significantly associated with lesser use. Those findings point out to possible interventions aimed at preventing antimicrobial overuse in developing countries.

Keywords:

Antimicrobial use; Antimicrobial stewardship; Infection Control; Small hospitals; Developing countries.

Introduction

The World Health Organization's (WHO) Global Action Plan on Antimicrobial Resistance included among its main objectives the "optimization of the use of antimicrobial medicines in human and animal health".¹ Estimates point out that BRIC countries (Brazil, Russia, India and China) and South Africa account for three quarters of the global increase in antimicrobial consumption from year 2000 through 2010.² Still, little is known about patterns of antimicrobial use in those countries – and even less in settings outside large teaching hospitals.

In Brazil, very small hospitals (VSH), i.e., those with up to 50 beds, comprise nearly two thirds of the 6,712 hospitals presently registered in the national database of healthcare settings (CNES, cnes.datasus.gov.br). Most of those hospitals are located in small cities, and deliver low-to-medium complexity medical, surgical, obstetric and pediatric care.³ They may be sites for the emergence and/or dissemination of antimicrobial resistance. Therefore, it is necessary to measure the magnitude of antimicrobial use and identify opportunities of interventions aimed at optimizing anti-infective therapy in those settings.

Methods

We conducted an ecological study based on administrative data from 48 VSH from inner São Paulo State, Brazil. Hospitals were randomly selected from the CNES database. We were especially interested in studying VSH located far from the greatest cities, so we excluded those from the two metropolitan areas in the State

(São Paulo City, 20 million inhabitants; Campinas, 3 million). We also excluded psychiatric and day-care hospitals.

We collected demographic data of the cities where VSH were located. São Paulo State is divided in 17 administrative regions for healthcare, and hospital transfers of patients generally take place within a region. We used the number of teaching hospitals in each administrative region harbouring the study VSH as proxy measure of interaction with high-complexity settings.

Characterization of VSH included financial nature and patterns of health care delivered. Of special interest, we collected evidence of the presence of items of infection control and antimicrobial stewardship: infection control committee (ICC), infectious diseases (ID) medical doctors, guidelines for anti-infective therapy, trainings on antimicrobial use for clinicians, restrictive control of antimicrobial prescription, and a reference microbiology laboratory. In order to adjust for possible seasonal variations in antimicrobial use, we recorded the season in which data were obtained.

The use of parenteral antimicrobials was collected from hospital pharmacies' records for the two months previous to our visit to each hospital. The magnitude of use was expressed in Defined Daily Doses (DDD) per 100 admissions. We defined broad-spectrum agents according to the classification proposed by Stenehjem et al.⁴ The following agents or classes met that definition: aminoglycosides, fluoroquinolones, aztreonam, ceftazidime, cefepime, ceftaroline, vancomycin, piperacillin-tazobactam, carbapenems, polymyxins, linezolid and daptomycin.

In order to assess diversity of patterns of antimicrobial use, we performed cluster analysis based on Euclidean distances of values for individual agents or classes, using Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean and a cutoff of one standard deviation for cluster definition.

Predictors of the magnitude of antimicrobial use were assessed using univariate and multivariable models of negative binomial regression with log link. Statistical analysis were carried out in SPSS 20 (IBM, Armonk, New York), NCSS 9 (LLC, Kaysville, Utah) and STATA 14 (Stata, College Station, Texas).

Results

The study VSH had a median of 30 beds (range, 6 - 50) and collectively admitted 7,325 patients in the study period. Even though 81.3% of hospitals were private, 95.8% delivered health care to patients covered by the Unified Health System – Brazilian program of universal access to health care. The cities in which they were located had population ranging from 6,000 to 660,000 inhabitants. The proportion of VSH delivering medical, surgical, obstetric and pediatric care were: 97.9%, 62.5%, 64.6% and 72.9%.

The overall use of parenteral antimicrobials was 242.0 per 100 admissions. Broad-spectrum agents comprised 26.8% of total use. Results for specific agents or classes are presented in Table I. Cephalosporins and fluoroquinolones stood out as the most intensively used.

Cluster analysis identified 15 distinct patterns of antimicrobial use. Briefly, there were 3 similarity clusters, comprising 31, 3 and 2 hospitals, respectively. The remaining 12 VSH presented unique patterns.

Results from the analysis of factors associated to the magnitude of parenteral antimicrobial use were as follows. In univariate regression models, admission of medical patients and data from cold seasons (April through September) were significantly associated with greater antimicrobial use. On the other hand, the presence of an ICC active for at least five years, antimicrobial guidelines, trainings in anti-infective therapy and restrictive policies were predictors of lesser use. When the outcome was switched to broad-spectrum agents, results were similar to the previous analysis for two predictors: admission of medical patients and trainings for clinicians.

Table II presents the effect of infection control and antimicrobial stewardship items on the magnitude of use of parenteral antimicrobials in multivariable models adjusted for demographic variables and hospital characteristics. Besides factors previously identified, the presence of microbiology laboratory and ICC active for 5 years were associated to lesser use of overall and broad-spectrum agents, respectively.

Discussion

Presently, both the United States⁵ and Europe⁶ are facing the challenge of monitoring antimicrobial use in hospitals. Metrics can provide useful information to direct interventions for optimizing prescriptions and, ultimately, prevent the

emergence and spread of resistant organisms.⁷ In order to achieve these goals, the available data must be comprehensive enough to include hospitals of different sizes and patterns of healthcare delivery. It has been previously noticed that, even in developed countries, there are scarce data on antimicrobial use in small hospitals.⁴

Our results point out to extensive use of antimicrobials in VSH in Brazil, including broad-spectrum agents. Patterns of use varied widely among hospitals, and this poses a challenge for implementing antimicrobial stewardship programs. However, our data also suggest that the presence of active ICC and basic items from antimicrobial stewardship programs, such as local guidelines, trainings for doctors and restrictive policies for prescriptions, can significantly decrease antimicrobial consumption. It is worth noting that, in the past decades, several efforts have been made in Brazil in order to implement infection control in hospitals.⁸ Even though results for VSH are still poor, governmental policies may have favorably impacted our findings.⁹

There are several limits for our analysis. We did not have access to patient-level data. Therefore, our metrics was based on DDDs, instead of “days of therapy” – the metrics recommended in the Infectious Disease Society of America / Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines.¹⁰ We also collected information for a very short span of time. The rationale for this approach was that recent data could be more precise and reliable. Still, wide differences in size and number of admissions in the study period account for some extreme individual values in our results.

However, there are also strengths in our study. In face of absence of information systems of antimicrobial use, data were collected in site, in visits to the study

hospitals. Our analysis was based on negative binomial regression models that compared aggregate rates while correcting for overdispersion in outcome values.

In conclusion, we found that infection control and antimicrobial stewardship can reduce the impact of antimicrobials in VSH. Those results point out to opportunities for preventing overuse of antimicrobials in limited-resource settings and developing countries.

Acknowledgments

All authors report no conflicts of interest relevant to this study. There was no financial support for this research.

References

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2015.
2. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014;**14**:742-750.
3. Ugá MA, López EM. Os hospitais de pequeno porte e sua inserção no SUS. *Cien Saude Colet* 2007;**12**:915-928.
4. Stenehjem E, Hersh AL, Sheng X, et al. Antibiotic Use in Small Community Hospitals. *Clin Infect Dis* 2016;**63**:1273-1280.

5. Fridkin SK, Srinivasan A. Implementing a strategy for monitoring inpatient antimicrobial use among hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2014;**58**:401-406.
6. Reilly JS, Price L, Godwin J, et al. A pilot validation in 10 European Union Member States of a point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute hospitals in Europe, 2011. *Euro Surveill* 2015 ;**20**: pii: 21045.
7. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;**63**:194-200.
8. Padoveze MC, Fortaleza CM. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica* 2014;**48**:995-1001.
9. Padoveze MC, Fortaleza CM, Kiffer C, et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am J Infect Control* 2016;**44**:74-79.
10. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. 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-e77.

TABLE I. Use of specific antimicrobial agents or classes among 48 very small hospitals in inner São Paulo State, Brazil.

Antimicrobials	Pooled rate	Percentiles						Maximum
		Minimum	10	25	50 (median)	75	90	
Ceftriaxone	97.97	0.00	48.79	64.46	112.02	168.27	266.73	414.68
Fluoroquinolones	42.58	0.00	0.00	7.24	23.21	45.45	69.87	183.08
Cephalosporins, 1rst	34.17	0.00	0.00	7.16	21.86	47.58	74.04	213.46
Penicillins	12.82	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.37	605.18
Clindamycin	12.70	0.00	0.00	0.00	5.40	18.76	31.59	142.31
Metronidazole	8.69	0.00	0.00	0.00	2.42	15.11	27.04	52.91
Aminoglycosides	8.51	0.00	0.00	0.00	1.92	9.41	18.08	203.19
Cefepime	7.84	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	12.01	114.68
AmoxClav	6.62	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	10.16	113.47
Carbapenems	2.78	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.17	19.14
Vancomycin	2.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.38	18.10
Macrolides	2.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.24	22.97
Cloramphenicol	1.56	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.43	39.48
PipTaz	0.88	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	30.43
SmxTmp	0.71	0.00	0.00	0.00	0.00	0.22	1.34	23.15

AmoxClav, Amoxicillin/Clavulanate; PipTaz, Piperacillin/Tazobactam; SmxTmp, Sulfamethoxazole/Trimethoprim.

Note. Ceftazidime, Ceftraxolone, Polymyxins, Teicoplanin, Daptomycin, Linezolid were not used in the study hospitals. There was also no use of parenteral antifungals or antivirals

TABLE II. Effect of infection control and antimicrobial stewardship items on the use of total parenteral antimicrobials and broad spectrum agents.

Factors	Crude RR	Adjusted RR (1)	Adjusted RR(2)	Adjusted RR (3)
<i>Overall use</i>				
ICC	0.81 (0.56-1.17)	0.79 (0.55-1.15)	0.85 (0.60-1.22)	0.87 (0.64-1.20)
ICC, 5 years*	0.64 (0.47-0.87)	0.72 (0.51-1.01)	0.59 (0.45-0.79)	0.69 (0.52-0.91)
ID specialist	1.02 (0.46-1.86)	0.91 (0.52-1.59)	2.13 (1.07-4.21)	1.60 (0.86-3.00)
Local guidelines	0.63 (0.46-0.88)	0.62 (0.45-0.86)	0.69 (0.50-0.94)	0.63 (0.47-0.85)
Trainings for doctors	0.50 (0.38-0.67)	0.51 (0.40-0.66)	0.55 (0.41-0.74)	0.56 (0.44-0.72)
Restrictive control	0.64 (0.47-0.87)	0.60 (0.45-0.80)	0.72 (0.53-0.98)	0.67 (0.55-0.87)
Microbiology	0.75 (0.41-1.35)	0.63 (0.37-1.08)	0.76 (0.44-1.30)	0.55 (0.35-0.86)
<i>Broad spectrum</i>				
ICC	0.94 (0.46-1.91)	0.70 (0.36-1.62)	0.80 (0.38-1.67)	0.71 (0.32-1.54)
ICC, 5 years*	0.63 (0.34-1.19)	0.48 (0.20-1.15)	0.48 (0.26-0.86)	0.40 (0.19-0.83)
ID specialist	0.92 (0.29-2.90)	0.83 (0.26-2.66)	1.84 (0.46-7.43)	1.25 (0.91-1.38)
Local guidelines	0.78 (0.40-1.52)	0.71 (0.32-1.56)	0.67 (0.35-1.30)	0.64 (0.31-1.34)
Trainings for doctors	0.51 (0.27-0.96)	0.42 (0.22-0.83)	0.50 (0.27-0.94)	0.44 (0.22-0.89)
Restrictive control	0.94 (0.50-1.78)	0.67 (0.32-1.38)	1.04 (0.54-2.02)	0.88 (0.44-1.74)
Microbiology	0.92 (0.29-2.89)	0.70 (0.21-2.36)	0.78 (0.28-2.17)	0.62 (0.22-1.70)

ICC, Infection control committee; ID, Infectious diseases; RR, Rate Ratio.

Note. Data collected in administrative files and archives of the ICC. The adjustments were made for: (1) demographic and environmental data, including: population, human development index and Gini index of inequalities in income for cities where hospitals were located; number of teaching hospitals in the administrative region where the hospitals were located; seasons when data were collected (cold, April through September *versus* warm, October through March); (2) hospital characteristics, including: financial nature, delivering care to the Unified Health System, admission of medical, surgical, obstetric and/or pediatric patients; (3) all variables listed in (1) and (2). Statistically significant results presented in boldface.

* ICC active for at least 5 years.

Discussão

A farmacoepidemiologia dos antimicrobianos fornece importantes subsídios para diagnóstico de situação e planejamento de intervenções para garantir o uso racional dessa classe de medicamentos.^{57,58} No presente estudo, aplicamos essa ferramenta a um campo do qual pouco ou nada se conhece: os pequenos hospitais.

É digno de nota que uma busca em PubMed/MedLine (realizada em 20/11/2016) utilizando os termos “small hospitals” e “infection control” identifique somente 20 artigos, enquanto o cruzamento de “small hospitals” com “antibiotics” ou “antimicrobials” recupera somente 13 referências.

Nessa última busca, somente um dos artigos recuperados realizou análise global do uso de antimicrobianos em pequenos hospitais: o já citado trabalho de Stenehjem et al.⁶⁰ Esse estudo, realizado na Califórnia, identificou ampla variação no uso de antimicrobianos entre pequenos hospitais, mas nenhuma diferença significativa em relação ao padrão de prescrição nos serviços de maior porte. A conclusão dos autores é de que os HPP, assim como os maiores, devem ser alvo de programas de auditoria de antimicrobianos. É importante salientar que, embora o critério de HPP utilizados naquele artigo seja o número de leitos inferior a 200, 11 dos 14

hospitais incluídos tinham entre 14 e 48 leitos, ou seja, porte semelhante ao dos serviços avaliados em nosso inquérito. Por outro lado, a presença de UTI em 7 dos hospitais do estudo (e em 3 dos 11 com menos de 50 leitos) aponta para assistência de maior complexidade que aquela desenvolvida em HPP do interior de São Paulo.

Nossos achados podem ser analisados frente a contextos diversos. Um ponto de partida é o Plano Global de Ação sobre a Resistência a Antimicrobianos (*Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*).⁶¹ Este reconhece que intervenção sobre o uso de antimicrobianos é parte essencial da estratégia de contenção da emergência e disseminação de patógenos multidroga-resistentes. Grande atenção tem sido dada a setores antes ignorados, como agricultura, pecuária e piscicultura.⁶² Existe uma natural preocupação com a situação dos países em desenvolvimento, nos quais coexistem dificuldades de acesso à saúde e venda não controlada de antimicrobianos.^{19,63} No Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 44 de outubro de 2016 procurou disciplinar a venda de antimicrobianos com a exigência da retenção de receitas médicas em farmácias.⁶⁵ Estudo recente mostrou que essa medida teve impacto desigual na venda de antimicrobianos em regiões diferentes do Brasil. Além disso, o impacto foi restrito à aquisição de antimicrobianos em farmácias, não modificando os padrões de prescrição no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).⁶⁶ Além disso, o consumo hospitalar de

agentes infecciosos, em especial nos HPP, permanece um tema pouco abordado em termos de vigilância e intervenção.

Dados sobre uso de antimicrobianos em hospitais brasileiros são escassos. Recentemente, o Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo incluiu em sua rotina de coleta de dados o uso de antimicrobianos em UTIs. Esses dados, obviamente, não são comparáveis aos nossos, mas chama a atenção o ceftriaxone ter sido o agente mais utilizado em 399 UTIs clínico-cirúrgicas incluídas na vigilância, com mediana de 177,988 DDD/1.000 pacientes dia (contra 117,58 e 108,91 de glicopeptídeos e carbapenêmicos). Isso provavelmente aponta para perfil de assistência a quadros sépticos oriundos da comunidade.⁶⁷

Uma situação mais próxima ao nosso estudo foi abordada em recente inquérito de prevalência de IRAS que envolveu 152 hospitais nos anos de 2011 a 2013, sendo 79 deles HPP. Dados sobre uso de antimicrobianos obtidos nesse estudo (ainda em fase de publicação) são mostrados nas **Tabelas 10** e **11**. É interessante notar que a proporção global de pacientes internados em uso de antimicrobianos (44,0%) não diferiu entre HPP e aqueles com mais de 200 leitos. Também é interessante constatar que o uso de fluoroquinolonas (consideradas de amplo espectro na classificação de Stenehjem) é proporcionalmente mais elevada nos pequenos hospitais, se comparados àqueles de maior porte. Estas aparecem também aqui em segundo lugar, logo após as cefalosporinas.

Tabela 10. Pacientes utilizando um ou mais antimicrobianos simultaneamente em hospitais avaliados no inquérito de prevalência IRAS-Brasil.

Categoria	0	1	2	3	4 ou mais	Qualquer ATB
Polos	60,5%	25,3%	11,6%	2,3%	0,3%	39,5%
>200 leitos	55,4%	25,4%	17,3%	1,8%	0,2%	44,7%
50-199 leitos	59,1%	30,5%	9,5%	0,8%	0,1%	40,9%
<50 leitos	56,0%	31,4%	11,7%	0,9%	0,0%	44,0%
<i>Total</i>	58,9%	27,4%	11,9%	1,6%	0,2%	41,1%

Obs.: Hospitais polo são 11 hospitais de ensino que coordenaram a pesquisa em suas regiões.

Tabela 11. Classes de antimicrobianos em utilização por pacientes internados incluídos no inquérito de prevalência IRAS-Brasil.

Categoria	PEN	CEF	CARB	QUIN	MACRO	ANAER	GLICOPEP
Polos	10,5%	11,2%	6,3%	3,2%	0,7%	3,8%	7,4%
> 200 leitos	11,5%	15,5%	7,5%	5,0%	0,8%	7,8%	6,2%
50-199 leitos	9,4%	13,5%	3,8%	4,7%	0,5%	4,7%	3,4%
< 50 leitos	8,6%	16,0%	0,3%	7,3%	1,2%	5,5%	0,0%
<i>Total</i>	<i>10,2%</i>	<i>13,1%</i>	<i>5,4%</i>	<i>4,2%</i>	<i>0,7%</i>	<i>4,9%</i>	<i>5,4%</i>

Obs.: PEN, Penicilinas; CEF, Cefalosporinas; CARB, Carbapenêmicos; QUIN, Quinolonas; MACRO, Macrolídeos; ANAER, Anaerobicidas; GLICOPEP, Glicopeptídeos.

O uso de fluoroquinolonas é interessante, e possivelmente associado a sua versatilidade terapêutica. A ciprofloxacina é amplamente utilizada para tratamento de infecções do trato urinário. Tem sido associada ao metronizadol em infecções intra-abdominais e à clindamicina para infecções de pele e partes moles, o que talvez justifique o grande emprego desta última classe em nosso estudo (e de

anaerobicidas em geral no inquérito IRAS Brasil). Levofloxacina é uma das alternativas para tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade. É de se esperar que, a despeito do “amplo espectro”, as fluoroquinolonas se tornem cada vez menos eficazes.

Por outro lado, o uso dos antimicrobianos de “muito amplo espectro”/Categoria 5 (como carbapenêmicos e piperacilina-tazobactam) foi pequeno. Polimixinas, daptomicina e linezolida não foram empregados nos hospitais do estudo.

A vancomicina põe uma questão interessante. Não tendo espectro tão amplo (é da categoria 4), ela tem ganho espaço na prática clínica com a disseminação de MRSA adquiridos em serviços de saúde (HA-MRSA)⁶⁷ e na comunidade (CA-MRSA).⁶⁸ É importante salientar que estudos do nosso grupo tem demonstrado carreamento assintomático⁶⁹ e infecções graves⁷⁰ por CA-MRSA no interior de São Paulo.

Agentes de “muito amplo espectro” (categoria 5), por sua vez, foram pouco utilizados pelos hospitais do estudo. Esse é um achado esperado, dada a baixa complexidade da assistência prestada por esses serviços.⁵¹ Dois motivos colaboram para isso. Em primeiro lugar, os HPP são eminentemente locais para realização de pequenas cirurgias, mais que de atendimento de pacientes clinicamente complexos.^{53,54} Além disso, a contra-referência (encaminhamento de pacientes de hospitais maiores para aqueles menores), que poderia ser responsável pela admissão de

casos mais graves e/ou portadores de microrganismos multidroga-resistentes, é na prática muito pouco realizada – um fato já constatado por outros autores.⁷¹ Coerentemente, nota-se que a internação de pacientes clínicos aumenta de forma importante o uso de antimicrobianos parenterais em geral e também daqueles de amplo espectro.

A diversidade nos padrões de uso de antimicrobianos torna-se clara quando observamos o dendrograma (**Figura 7**). Percebe-se que houve 15 padrões claramente distintos, correspondentes aos 3 *clusters* e outros 12 não agrupáveis. Embora não tenhamos identificado diferenças significantes nas demais características dos serviços quando comparados diferentes grupos, CCIH estava presente em 80,6% dos HPP do *cluster* A contra 50,0% daqueles não agrupáveis. Quando analisamos a existência de CCIH em atividade há mais de 5 anos, a diferença (48,1% x 8,3%) é marginalmente significativa ($p=0,06$).

No geral, o achado mais importante do nosso estudo foi a associação entre os chamados “itens de auditoria” (**Quadro 1**) e o menor uso de antimicrobianos parenterais. Resumidamente, possuir CCIH há mais de 5 anos, protocolos clínicos e retaguarda microbiológica, realizar treinamentos e controle restritivo foram itens associados a menor uso global desses agentes. Quando considerados somente aqueles de amplo espectro, a existência de CCIH há mais de 5 anos e atividades educativas mantiveram essa associação.

Quadro 1. Relevância dos “itens de auditoria” investigados em nosso estudo.

“Itens de auditoria	Relevância
CCIH	O controle de infecção e a auditoria de uso de antimicrobianos (<i>antimicrobial stewardship</i>) são ações sinérgicas na prevenção da resistência microbiana. ^{72,73} No Brasil, a portaria ministerial 2.616/1998 estabelece o controle do uso de antimicrobianos como uma das atribuições das CCIH.
Protocolos terapêuticos	O guia IDSA/SHEA recomenda o desenvolvimento e divulgação de recomendações terapêuticas para quadros infecciosos mais comuns. ⁷²
Treinamentos	Como no item acima, a educação continuada é recomendada. ^{72,73,74}
Controle restritivo	Alguma forma de restrição tem sido recomendada, com resultados na literatura superiores às estratégias “persuasivas”. ⁷²
Microbiologia	Diversas recomendações são baseadas na interação entre profissionais de auditoria de antimicrobianos e o laboratório de microbiologia. ^{72,73,74}

Obs.: CCIH, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar; IDSA, *Infectious Diseases Society of America*; SHEA, *Society for Healthcare Epidemiology of America*.

Em 2014 os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos publicaram documento explicitando os elementos essenciais (*core elements*) para estratégias de auditoria de

antimicrobianos (*antimicrobial stewardship*). Esses elementos são: compromisso de lideranças; estabelecimento de responsabilidades; ação (implementação de recomendações); monitorização de padrões de prescrição e resistência; relatar regularmente informações sobre o uso de antimicrobianos; educação dos clínicos sobre otimização de prescrição e riscos da resistência.⁷⁴ Evidentemente, os serviços avaliados ainda se encontram a um longo caminho para estabelecimento desses itens. Mas nossos resultados são animadores.

Devemos interpretar nossos achados em termos de medidas básicas: informações associadas à expressão “pelo menos”. Assim, ter “pelo menos um protocolo de uso de antimicrobianos”, realizar “pelo menos um treinamento no último ano”, existir “pelo menos um caminho para envio de amostras à microbiologia” e uma CCIH ativa “há pelo menos 5 anos” foram associados a menor uso de antimicrobianos. Podemos imaginar que em uma situação de melhora em todos esses itens haverá resultados ainda mais favoráveis. É claro que nossos resultados dizem respeito ao uso como um todo, e não foi realizada avaliação da correção do emprego dos antimicrobianos.

É interessante notar que um dos chamados “itens de auditoria”, a presença de médico infectologista, não se associou a menor emprego de agentes anti-infecciosos. De fato, em algumas análises essa variável aumentou o uso de antimicrobianos. Esse ponto parece contraditório,

dada a associação de consulta prévia a infectologista e menor prescrição de antimicrobianos desnecessários, evidenciada em estudo em hospital de ensino da região.⁷⁵ No entanto, há que se considerar a hipótese de que hospitais com infectologistas sejam aqueles que atendem casos relativamente mais complexos.

Nosso estudo apresenta diversas limitações. Em primeiro lugar, nós utilizamos como medida farmacoepidemiológica as Doses Diárias Definidas(DDD). Em seu *guideline* de 2016, IDSA e SHEA recomendam evitar essa medida por suas imprecisões, uma vez que representa a dispensação, e não o número exato de dias de tratamento realizados.⁷² Sugerem ao invés disso medir diretamente os dias de tratamento (DOT, *days of therapy*). No entanto, nossos dados foram coletados diretamente de arquivos administrativos da diretoria e farmácia hospitalar, e não tivemos acesso a prontuários. Decorrem dessa razão outras limitações, como o curto período avaliado (preocupação com a fidedignidade, mais garantida para dados recentes) e o não emprego do denominador de pacientes-dia (não disponível em todos os hospitais). Por fim, percebemos enorme variação no número de internações, o que leva a resultados excessivamente altos em situações de pequenos denominadores. Acreditamos que essas dificuldades se repitam em hospitais de países em desenvolvimento, e estudos como o nosso sejam necessários para que se conheça a magnitude do uso de antimicrobianos nesses contextos.^{76,77,78}

Por fim, todos os dados são agregados hospitalares, e não pudemos realizar ajustes para gravidade individual, além de termos pobres indicadores de variação na complexidade do atendimento.

Por outro lado, nossos dados foram coletados em visitas diretas aos serviços, e não em bases secundárias (que inexistem). O número de HPP estudados foi grande. O uso de modelos de regressão que analisam taxas agrupadas permitiu que aumentássemos a sensibilidade da análise. Os achados, ainda que de certa forma modestos, enfatizam a importância do fortalecimento de equipes de controle de infecção, medidas educativas e políticas de auditoria restritiva para a contenção do uso de antimicrobianos.

Stenehjem et al⁶⁰ comentam o pequeno número de artigos que analisam o uso de antimicrobianos em grupos de hospitais, e enfatizam que há quase completo desconhecimento sobre a situação dos HPP. Nós complementamos esse comentário – nada, de fato, se conhece sobre HPP nos países em desenvolvimento, que talvez se tornem celeiros para emergência e disseminação da resistência microbiana. Nosso estudo representou uma tentativa de abordar essa questão. Será necessário aprofundamento nessa questão, para que sejam identificadas outras oportunidades de melhora e direcionadas intervenções para uso racional de antimicrobianos e contenção da resistência.

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^a/3^a gerações, seguidas pelas quinolonas e cefalosporinas de 1^a. 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.
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. Antibióticos: 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.
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.)
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]
59. Cameron AC, Tivedi PK. Regression analysis of count data. 2nd 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.

Apêndice 1: Classificação de antimicrobianos

Grupos	Agentes
Grupo 1	Penicilina, Oxacilina, Dicloxacilina, Ampicilina, Amoxicilina, Cefalozina, Cefalexina, Nitrofurantoína
Grupo 2	Tetraciclina, Macrolídeos, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Cefoxitina, Cefuroxima, Clindamicina
Grupo 3	Amoxicilina/Clavulanato, Ampicilina/Sulbactam, Ceftriaxona
Grupo 4	Aminoglicosídeos, Fluoroquinolonas, Aztreonam, Ceftazidima, Cefepima, Ceftarolina, Ertapenem, Vancomicina
Grupo 5	Imipenem, Meropenem, Piperacilina/Tazobactam, Polimixinas, Daptomicina, Linezolida.

Obs.: Grupos 4 e 5 (em negrito) são considerados antimicrobianos de amplo espectro.

Referência: 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.

Apêndice 2: Valores utilizados para DDD

CLASSES DE ANTIMICROBIANOS E DOSE DIÁRIA DEFINIDA (DDD/ATC)

Antibiótico	Via de Administração	DDD/ATC(gramas)
Penicilinas		
Ampicilina Sulbactam	P	2
Piperacilina tazobactam	P	14
Carbapenêmicos		
Imipenem	P	2
Meropenem	P	2
Ertapenem	P	1
Cefalosporinas		
Cefalexina	O	2
Cefalotina	P	4
Cefazolina	P	3
Cefepime	P	2
Cefotaxima	P	4
Cefoxitina	P	6
Ceftazidima	P	4
Ceftriaxona	P	2
Cefuroxima	P	3
Cefuroxima	O	0,5
Aminoglicosídeos		
Amicacina	P	1
Gentamicina	P	0,24
Tobramicina	P	0,24
Quinolonas		
Ciprofloxacina	P	0,5
Ciprofloxacina	O	1
Levofloxacina	P	0,5
Levofloxacina	O	0,5
Norfloxacina	O	0,8
Glicopeptídeos		
Teicoplanina	P	0,4
Vancomicina	P	2

ATC/DDD INDEX 2006: <http://www.whooc.no/atoddd>