

**ZULEIDE GONZAGA DA SILVA BESEN**

**ANÁLISE DO PADRÃO DE CONSUMO DOS  
ANTIMICROBIANOS NO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA NO PERÍODO DE 2000 A 2006**

**FLORIANÓPOLIS**

**2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

© *Copyright* 2008 – Zuleide Gonzaga da Silva Besen.

### Ficha Catalográfica

B554a Besen, Zuleide Gonzaga da Silva.  
Análise do padrão de consumo dos antimicrobianos no Hospital  
Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no período de 2000  
a 2006 [dissertação] / Zuleide Gonzaga da Silva Besen — Florianópolis  
(SC): UFSC/CCS/Programa de Pós-Graduação em Farmácia, 2008.  
144f.

Inclui bibliografia.

Dissertação defendida no Programa de Pós-Graduação em Farmácia da  
Universidade Federal de Santa Catarina.

1. Farmacologia – Antimicrobianos. 2. Hospital Universitário. 3.  
Consumo – Fármaco. 4. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. I.  
Autor.

CDD 19ª ed. – 615.329

Catalogado na fonte por Lidyani Mangrich dos Passos – CRB14/697 – ACB439.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**ZULEIDE GONZAGA DA SILVA BESEN**

**ANÁLISE DO PADRÃO DE CONSUMO DOS  
ANTIMICROBIANOS NO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA NO PERÍODO DE 2000 A 2006**

**FLORIANÓPOLIS**

**2008**

**ZULEIDE GONZAGA DA SILVA BESEN**

**ANÁLISE DO PADRÃO DE CONSUMO DOS  
ANTIMICROBIANOS NO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA NO PERÍODO DE 2000 A 2006**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Eloir Paulo Schenkel

**Co-Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isabela Heineck

**FLORIANÓPOLIS**

**2008**

# “Análise do padrão de consumo de antimicrobianos no Hospital Universitário da UFSC no período 2000 – 2006”

POR

**Zuleide Gonzaga da Silva Besen**

Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelo Orientador e membros da Banca Examinadora, composta pelos Professores Doutores:


Banca Examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Maria Beatriz Cardoso Ferreira (UFRGS – Membro Titular)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Carlos Alberto Justo da Silva (UFSC – Membro Titular)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Miriam de Barcellos Falkenberg (UFSC - Membro Titular)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Eloir Paulo Schenkel (UFSC – Orientador)

  
\_\_\_\_\_  
Prof.ª. Dra. Elenara Maria Teixeira Lemos Senna  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Florianópolis, 11 de abril de 2008.

“As pessoas sempre culpam as circunstâncias por aquilo que são. Eu não acredito em circunstâncias, quem se sai bem nesse mundo, são as pessoas que saem à procura das circunstâncias que desejam e, se não as encontram, criam-nas.”

*GEORGE BERNARD SHAW*

*Dedico este trabalho aos meus pais,  
Arnaldo e Engracia.*



## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar sempre e me sustentar, principalmente nas maiores dificuldades.

Ao Prof. Dr. Eloir Paulo Schenkel, pela orientação e por todos os ensinamentos, além da amizade e do carinho, que muito contribuíram para o meu crescimento profissional.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isabela Heineck, pela co-orientação, amizade e por todo o conhecimento principalmente na área hospitalar, que foram de grande contribuição para a concretização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia, em especial a todos os professores do qual fazem parte, pela grande oportunidade de aprendizado.

Ao Prof. Dr. Emil Kupek, pela atenção que me dispensou e por todas as sugestões apresentadas.

Aos colegas do Serviço de Farmácia, especialmente a Simone Vieira, Mário César Machado e Alcidnei Nunes, por toda colaboração prestada.

À equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, especialmente à Dr<sup>a</sup>. Maria Léa Campos e à enfermeira Zulmira Miotello, pela atenção que me dispensaram e pela disponibilidade dos Boletins Epidemiológicos.

Ao Serviço de Prontuário do Paciente, por ter concedido os Boletins Estatísticos.

A minha amiga Ângela, pelo carinho, apoio, pelas boas idéias e incentivo, principalmente nos momentos mais difíceis. Minha eterna gratidão!

Às colegas Luciana e Maria Aparecida, pela amizade, carinho e apoio constantes.

Aos meus pais, por todos os esforços, ensinamentos, amor, carinho e incentivo, que foram essenciais à minha formação.

À minha irmã Suedis, pelo apoio e companheirismo e por compartilhar das minhas expectativas.

Ao Orivaldo, Juliana e Vinícius, minha família, por todo amor, carinho, apoio e incentivo constante e, principalmente, pela compreensão dos muitos momentos em que me fiz ausente. Amo muito vocês!

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram com críticas ou sugestões, que certamente em muito enriqueceram esse trabalho. Muito obrigada!

## RESUMO

**Introdução:** O conhecimento sobre os aspectos relacionados à utilização dos antimicrobianos pode subsidiar a elaboração de políticas de utilização, bem como contribuir para a reorientação das estratégias utilizadas no controle desses agentes.

**Objetivo:** Descrever quantitativamente o padrão de consumo de antimicrobianos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de 2000 a 2006.

**Método:** A pesquisa adotou a metodologia ATC/DDD e seguiu o modelo de estudo descritivo, com coleta de dados retrospectiva no período de 2000 a 2006, sendo os resultados expressos em DDD/100 leitos/dia. Os dados de consumo dos antimicrobianos foram obtidos a partir dos registros de dispensação desses medicamentos, disponibilizados pelo Serviço de Farmácia. Os dados referentes à ocupação hospitalar, foram obtidos por meio do Serviço de Prontuário do Paciente. Os valores correspondentes a DDD (dose diária definida) de cada fármaco foram obtidos por meio do Índice ATC/DDD, versão 2007. A análise das tendências de variação no consumo dos antimicrobianos foi realizada por regressão linear simples, e os valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

**Resultados:** Os resultados mostraram um aumento de 50% no consumo global dos antimicrobianos, passando de 64,3 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 96,8 DDD/100 leitos/dia, em 2006, correspondendo a uma média de 70,58 DDD/100 leitos/dia no período. Os antimicrobianos mais consumidos corresponderam à classe das penicilinas (30,8%), seguidas por cefalosporinas (25,5%) e quinolonas (11,3%). Estes grupos foram responsáveis por 67% do consumo dos antimicrobianos. As demais classes de antimicrobianos utilizadas foram sulfonamidas e antissépticos urinários (6,9%), antifúngicos (5,8%), nitroimidazólicos (4,9%), aminoglicosídeos (4,1%), lincosamidas (4,1%), glicopeptídeos (2,3%), carbapenêmicos (2,2%), macrolídeos (1,1%), tetraciclina (0,4%), antivirais (0,3%), anfenicóis (0,1%), polimixinas (0,002%) e monobactâmicos (0,001%). O fármaco mais consumido no período de estudo foi a ceftriaxona (6,25 DDD/100 leitos/dia), seguido por ampicilina + sulbactam (5,04 DDD/100 leitos/dia), benzilpenicilina potássica (4,14 DDD/100 leitos/dia), cefazolina (3,78 DDD/100 leitos/dia) e metronidazol de uso parenteral (3,20 DDD/100 leitos/dia). A análise por regressão linear simples mostrou um grupo de 12 fármacos com tendência a aumento no uso e um outro grupo de 12 agentes com tendência à redução de consumo.

**Conclusões:** O consumo de antimicrobianos apresentou oscilações importantes e aumentou expressivamente no período estudado. Diante da importância do uso racional desses agentes, há necessidade de uma reorientação das estratégias adotadas para o controle desses medicamentos, bem como da realização de estudos complementares que possam orientar a implementação de ações voltadas ao monitoramento contínuo dos antimicrobianos no hospital.

**Palavras-Chave:** Antimicrobianos. Utilização. Hospital universitário

## ABSTRACT

**Introduction:** To gather knowledge on aspects related to the use of antimicrobials which could assist with the formulation of drug use policies, as well as contributing to the guidance of strategies used for the control of these agents. **Objective:** To quantitatively describe the pattern of use of antimicrobials at the *Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina* [Santa Catarina Federal University Hospital] between 2000 and 2006. **Method:** ATC/DDD was used for the research and it followed a descriptive study model, with retrospective data collection for the period from 2000 to 2006 where results were expressed in DDD/100 bed-day. Data on the use of antimicrobials were obtained from drug dispensing records, available from the hospital's pharmacy service. Data referring to hospital occupation were obtained through the Patient Record Service. Values corresponding to the DDD (defined daily dose) of each drug were obtained from the ATC/DDD Index, 2007. The analysis in trend variation in the use of antimicrobials was done through a simple linear regression and values of  $P < 0.05$  were considered statistically significant. **Results:** Results showed a 50% increase in the general use of antimicrobials, from 64.3 DDD / 100 bed-day in 2000 to 96.8 DDD/100 bed-day in 2006, corresponding to an average of 70.58 DDD/bed-day during the period. The most used types of antimicrobials belonged to the penicillin class (30.8%), followed by cephalosporins (25.5%) and quinolones (11.3%). These groups were responsible for 67% of all antimicrobial use. Other classes of antimicrobials used were sulphonamides and urinary antiseptics (6.9%), anti-fungal (5.8%), nitroimidazoles (4.9%), aminoglycosides (4.1%), lincosamides (4.1%), glycopeptides (2.3%), carbapenems (2.2%), macrolides (1.1%), tetracyclines (0.4%), antivirals (0.3%), amphenicols (0.1%), polymixins (0.002%) and monobactams (0.001%). The most used drug during the period studied was ceftriaxone (6.25 DDD/100 bed-day), followed by ampicillin + sulbactam (5.04 DDD / 100 bed-day), benzylpenicillin potassium (4.14 DDD/100 bed-day), cefazolin (3.78 DDD/100 bed-day) and metronidazole for parenteral use (3.20 DDD / 100 bed-day). The simple linear regression analysis indicated a group of 12 drugs for which there was a tendency to increased use and another group of 12 agents where there was tendency to decreased use. **Conclusions:** There were important oscillations and an expressive increase in the use of antimicrobials during the period studied. In view of the importance of the rational use of these agents, policies adopted need to focus on the control of these drugs; there is also a need for more complementary studies which could guide the implementation of actions directed towards the continuous monitoring of antimicrobial use in the hospital.

**Key words:** Antimicrobials, Use, University Hospital.

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic-Chemical</i>
BEMH	Boletim Estatístico do Movimento Hospitalar
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CGLAB	Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública
DDD	Dose Diária Definida
DURG	<i>Drug Utilization Research Group</i>
HU/UFSC	Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IH	Infecção hospitalar
NMD	<i>Norwegian Medical Depot</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCIH	Programa de Controle de Infecção Hospitalar
RAM	Reação adversa a medicamento
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SHEA	<i>Society for Healthcare Epidemiology of America</i>
SPP	Serviço de Prontuário do Paciente
UI	Unidades Internacionais
UTI	Unidade de terapia intensiva

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Consumo global dos antimicrobianos no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006. .... 41
- Figura 2 - Percentual de consumo dos antimicrobianos no HU/UFSC, no período de 2000 a 2006..... 47
- Figura 3 - Agentes antimicrobianos que apresentaram significativa variação de consumo, no HU/UFSC, nos anos de 2000 e 2006..... 107

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Dados referentes aos indicadores de rendimento do Hospital Universitário (HU/UFSC) no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006.....	35
Quadro 2 - Valores referentes a DDD dos antimicrobianos. Dados obtidos por meio do Índice ATC/DDD, 2007. <i>WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology</i> . ....	37
Quadro 3 - Taxas de infecção hospitalar no período de 2000 a 2006.....	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Consumo de benzilpenicilinas no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	50
Tabela 2 - Consumo de aminopenicilinas no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	52
Tabela 3 - Consumo de oxacilina no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/ dia, no período de 2000 a 2006.....	54
Tabela 4 - Consumo de penicilinas com inibidores de $\beta$ - lactamase no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	61
Tabela 5 - Consumo de cefalosporinas, por gerações no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	63
Tabela 6 - Consumo de cefalosporinas, de primeira geração, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	64
Tabela 7 - Consumo de cefalosporinas, de segunda geração no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	67
Tabela 8 - Consumo de cefalosporinas, de terceira geração, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	70
Tabela 9 - Consumo de cefalosporinas, de quarta geração, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006. ....	72
Tabela 10 - Consumo de carbapenêmicos no HU/UFSC, expresso em DDD/ 100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	75
Tabela 11 - Consumo de aztreonam no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/ dia, no período de 2000 a 2006.....	78
Tabela 12 - Consumo de quinolonas no HU/UFSC, expresso em DDD/ 100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	80
Tabela 13 - Consumo de ciprofloxacino, por via de administração, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006 .....	82

Tabela 14 - Consumo de sulfonamidas e anti-sépticos urinários no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	86
Tabela 15 - Consumo de aminoglicosídeos no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	90
Tabela 16 - Consumo de antifúngicos no HU/UFSC, expresso em DDD/ 100 leitos/ dia, no período de 2000 a 2006.....	92
Tabela 17 - Consumo de fluconazol, de acordo com a via de administração, expresso em DDD/100 leitos/dia, no HU/UFSC, no período de 2000 a 2006.....	93
Tabela 18 - Consumo de nitroimidazólicos no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/ dia, no período de 2000 a 2006. ....	94
Tabela 19 - Consumo de lincosamidas no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	96
Tabela 20 - Consumo de glicopeptídeos no HU/UFSC, expresso em DDD/ 100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	97
Tabela 21 - Consumo de macrolídeos no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.....	99
Tabela 22 - Consumo dos antimicrobianos que obtiveram pouca representatividade no consumo global, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006. ....	101
Tabela 23 - Consumo de antimicrobianos nos anos de 2000 e 2006, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, em ordem decrescente de uso no ano de 2006. ....	106



## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>3</b>
1.1 A problemática do uso dos antimicrobianos .....	3
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Uso racional de medicamentos.....	6
2.2 O uso dos antimicrobianos no ambiente hospitalar.....	9
2.3 A importância do controle do uso de antimicrobianos em hospitais .....	14
2.4 Estudos de utilização de medicamentos como estratégia para fomentar o uso racional dos antimicrobianos .....	17
2.5 Estudos sobre o consumo de antimicrobianos em hospitais .....	19
2.6 A metodologia ATC/DDD .....	25
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>29</b>
3.1 Uso de antimicrobianos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina - HU/UFSC.....	29
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
4.1 Objetivo Geral .....	31
4.2 Objetivos específicos .....	31
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	<b>32</b>
5.1 Delineamento do estudo.....	32
5.2 Descrição do local de estudo .....	32
5.3 Aspectos éticos .....	33
5.4 Procedimento de coleta de dados .....	33
5.5 Uniformização das unidades.....	35
5.6 Obtenção dos valores de DDD.....	36
5.7 Organização e tabulação dos dados .....	38

5.8 Análise estatística .....	38
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
6.1 Análise do consumo global .....	40
6.2 Consumo por classe terapêutica de antimicrobianos .....	46
6.2.1 $\beta$ - Lactâmicos .....	48
6.2.1.1 Penicilinas .....	48
6.2.1.2 Cefalosporinas .....	61
6.2.1.3 Carbapenêmicos .....	73
6.2.1.4 Monobactâmicos .....	77
6.2.2 Quinolonas .....	79
6.2.3 Sulfonamidas e anti-sépticos urinários .....	84
6.2.3.1 Sulfonamidas.....	84
6.2.3.2 Anti-sépticos urinários .....	87
6.2.4 <i>Aminoglicosídeos</i> .....	88
6.2.5 <i>Antifúngicos</i> .....	91
6.2.6 <i>Nitroimidazólicos</i> .....	94
6.2.7 <i>Lincosamidas</i> .....	95
6.2.8 <i>Glicopeptídeos</i> .....	96
6.2.9 <i>Macrolídeos</i> .....	98
6.2.10 <i>Outros antimicrobianos</i> .....	101
6.3 Tendências de consumo dos agentes antimicrobianos.....	105
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>109</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>112</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>115</b>
APÊNDICE A: Formulário para cadastro dos dados sobre consumo e DDD dos antimicrobianos.....	126
ANEXO A: Declaração de autorização da Direção Geral do Hospital Universitário/UFSC para a execução do Projeto de Pesquisa.....	127
ANEXO B: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética – Projeto 240/2006.....	128

## **APRESENTAÇÃO**

No exercício de atividades profissionais como farmacêutica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), sendo responsável pelas atividades de farmacovigilância e como membro integrante da Comissão de Farmácia e Terapêutica, grupo responsável pela política de uso dos medicamentos no hospital, considerei a importância do monitoramento dos antimicrobianos, como estratégia fundamental na promoção do uso racional desses medicamentos.

A proposta de realização desta pesquisa teve início a partir da leitura dos relatórios de consumo daqueles fármacos, que apontavam para um crescimento no seu uso e a preocupação da interferência deste consumo principalmente na microbiota hospitalar. Uma questão se impunha: Qual era a dimensão do consumo destes medicamentos no HU/UFSC? Em uma primeira análise, tomaram-se como referência os relatórios sobre gastos com medicamentos dos anos de 2005 e 2006, nos quais os antimicrobianos representaram 36% e 40% desses gastos respectivamente, em relação ao total dos medicamentos, o que correspondeu a quase metade do que foi desembolsado com medicamentos em geral no hospital. Com base no exposto, o presente trabalho está centrado na obtenção de subsídios que possam contribuir para o processo de racionalização no uso desses medicamentos.

A introdução inclui revisão da literatura sobre a problemática do uso dos antimicrobianos e a necessidade de monitoramento na utilização desses medicamentos, principalmente nos hospitais. Descreve, ainda, as características do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), local onde foi realizada a pesquisa.

A revisão da literatura abrange elementos que sustentam a importância da questão de pesquisa, relatando sobre o uso racional de medicamentos, o uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar, a importância do controle do uso de antimicrobianos em hospitais, estudos sobre o consumo de antimicrobianos em hospitais e a metodologia ATC/DDD, recomendada para estudos de consumo de medicamentos.

Na descrição da metodologia, são apresentados os procedimentos de coleta de dados e estratégias de organização e tratamento dos dados.

Os resultados e discussão são apresentados seguindo a ordem dos objetivos propostos no estudo, que contemplou três módulos: análise do consumo global, consumo por classe terapêutica e tendências de consumo dos agentes antimicrobianos.

As conclusões consideram a análise dos dados obtidos e as considerações finais enfatizam aspectos relacionados ao adequado monitoramento do uso dos antimicrobianos, considerando a necessidade de correlacionar o padrão de consumo desses medicamentos com características específicas da instituição hospitalar.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 A problemática do uso dos antimicrobianos

Os medicamentos ocupam um importante papel nos sistemas de saúde, pois podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças e trazer benefícios sociais e econômicos (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002; MARIN et al., 2003). No entanto, a utilização inadequada dos medicamentos pode gerar sérias conseqüências, como efeito terapêutico insuficiente, reações adversas, farmacodependência, resistência a antibióticos, entre outros eventos adversos, resultando no aumento da morbidade, da mortalidade e, conseqüentemente, dos custos da atenção à saúde (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002; HOLLOWAY; GREEN, 2003).

O uso inapropriado de medicamentos é um importante problema de saúde pública em todo o mundo, com grandes conseqüências econômicas (LE GRAND; HOGERZEIL; HAAIJER-RUSKAMP, 1999; HOGERZEIL; HAAIJER-RUSKAMP, 1999). Muitos países gastam com medicamentos de 20 a 40% de seus orçamentos em saúde. Contudo, grande parte destes recursos é desperdiçada com fármacos ineficazes, não seguros ou inapropriados (HOLLOWAY; GREEN, 2003). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em todo mundo mais de 50% de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de forma inadequada. Ao mesmo tempo, aproximadamente um terço da população mundial

carece de acesso a medicamentos essenciais e 50% dos pacientes tomam os medicamentos de forma incorreta (OMS, 2002).

Entre todas as classes medicamentosas, antimicrobianos é a mais utilizada. Estima-se que aproximadamente 30% dos pacientes hospitalizados recebam um ou mais cursos de antibioticoterapia. Entretanto, os agentes antimicrobianos também estão entre os fármacos mais utilizados de modo inapropriado (CHAMBERS, 2003).

Uma das conseqüências inevitáveis do uso disseminado dos antimicrobianos foi o aparecimento de patógenos resistentes, levando a uma necessidade cada vez maior de novos agentes. A administração de tratamentos inadequados contra as infecções causadas por microrganismos resistentes prolonga a hospitalização e aumenta a morbidade e a mortalidade, contribuindo para os custos crescentes da assistência à saúde (CHAMBERS, 2003; OMS, 2005). O surgimento de efeitos adversos também contribui para este cenário, correspondendo a 23% de todas as reações adversas encontradas em hospital (CLASSEN et al., 1997).

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 (OMS, 2005). No esforço de garantir terapêutica eficaz e segura, o primeiro passo é conhecer integralmente os processos de utilização do medicamento. Precisa-se dispor de perfis quantitativos e qualitativos, detalhados, de fornecimento e consumo, de

padrões de prescrição, do grau de implementação de normas para a adequação do uso de fármacos e de avaliação da qualidade da assistência farmacêutica prestada. Sem estas informações, torna-se impossível realizar intervenções objetivas e produtivas para o paciente e para a instituição (CASTRO et al., 2002).

Monitorar o consumo de antimicrobianos em hospitais é importante para estabelecer a relação com a ocorrência de resistência bacteriana e também revelar tendências de prática de prescrição em determinado local ou região, permitindo comparações entre diferentes hospitais e países (VLAHOVIC-PALCEVSKI et al., 2001; WITH et al., 2006).

Na literatura, encontram-se vários estudos sobre a utilização de antimicrobianos em instituições hospitalares. Dentre estes, estão aqueles voltados para a descrição do padrão de consumo. Contudo, verifica-se que, no Brasil, existem poucos estudos com esse enfoque. O conhecimento sobre os aspectos relacionados à utilização dos antimicrobianos pode subsidiar a elaboração de políticas de utilização, bem como contribuir para a reorientação das estratégias utilizadas no controle desses agentes.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Uso racional de medicamentos**

Durante a metade do século passado, houve grandes avanços no tratamento de muitas enfermidades. Infelizmente, essa evolução positiva também foi acompanhada pelo surgimento de problemas devido ao uso inadequado dos medicamentos, resultando no aumento de morbidade, mortalidade, custos e, mais recentemente, de resistência antimicrobiana (GREEN; BEITH; CHALKER, 2003).

O uso inapropriado de medicamentos é um problema mundial. Há milhares de substâncias ativas e associações no mercado de medicamentos e novas opções são oferecidas aos profissionais prescritores diariamente, dificultando a escolha do medicamento mais adequado (RUMEL; NISHIOKA; SANTOS, 2006). Entre os problemas que ocorrem com o uso inadequado dos medicamentos está o aumento de reações adversas e a perda da eficácia, que, no caso dos antimicrobianos, está relacionada ao desenvolvimento da resistência bacteriana. Nos Estados Unidos, foi estimado que 10,8% dos pacientes hospitalizados apresentam pelo menos uma reação adversa a medicamento (RAM), a um custo anual entre 1,4 a 4 bilhões de dólares, e esses eventos estão entre a 4<sup>a</sup> e a 6<sup>a</sup> causas mais comuns de morte (LAZAROU; POMERANZ; COREY, 1998; GREEN; BEITH; CHALKER, 2003). No Brasil, estudo realizado em hospital universitário revelou que as reações adversas a medicamentos foram responsáveis por 6,6% das internações (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).



As RAMs têm impacto considerável na saúde da população e nos gastos com saúde. O custo destas, das hospitalizações e da resistência bacteriana chega a 1,3 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos (OTA, 1995).

O impacto econômico dos medicamentos é substancial, especialmente em países em desenvolvimento, representando de 25 a 66% do gasto total com a saúde (BRUNDTLAND, 1999). Em alguns países desenvolvidos, o gasto total com medicamentos está aumentando de 10 a 18% ao ano. Estima-se que nos Estados Unidos os gastos com medicamentos aumentaram em 200% entre 1990 e 2000, representando o seguimento de maior inflação do setor de saúde (OMS, 2002). No Brasil, o gasto total com medicamentos aumentou em 115% entre 2002 e 2006. De acordo com o Ministério da Saúde, em 2006, 11,5% de todo o orçamento foi gasto com medicamentos, o que representou cerca de R\$ 3,2 bilhões (OMS, 2002; BRASIL, 2006; BRASIL, 2007).

Nesse contexto, torna-se relevante o conceito de uso racional de medicamentos. Este foi estabelecido em 1985, durante a Conferência da OMS, realizada em Nairobi, como sendo a *“situação em que os pacientes recebem o medicamento adequado às suas necessidades clínicas, nas doses correspondentes a seus requisitos individuais, durante o tempo adequado, ao menor custo possível para eles e para a comunidade”* (LE GRAND; HOGERZEIL; HAAIJER-RUSKAMP, 1999, p. 89, tradução nossa).

Os esforços mais organizados para a promoção do uso racional de medicamentos tiveram início em 1970, quando a OMS introduziu o conceito de Medicamentos Essenciais, que tinha como objetivo limitar o número de medicamentos disponíveis, levando a melhor suprimento, melhor prescrição e menores custos para os serviços de saúde. Assim, em 1977, foi publicada a primeira

Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS, com 250 itens (LE GRAND; HOGERZEIL; HAAIJER-RUSKAMP, 1999). A proposta alcançou adesão além da esperada. Trouxe como consequência uma tendência de incremento qualitativo do uso de medicamentos, facilitando o processo da escolha do medicamento pelo profissional de saúde. Desde então, 15 revisões foram publicadas e 156 países membros adotaram listas de medicamentos essenciais (CASTRO, 2002; LAING et al., 2003; WHO, 2007a). Mais recentemente, em 2002, a OMS definiu que medicamentos essenciais são *“aqueles que satisfazem às necessidades prioritárias de cuidados da saúde da população”*, sendo que tais medicamentos devem ser selecionados por critérios de eficácia, segurança, conveniência, qualidade e comparação de custo-efetividade (WHO, 2002).

No Brasil, já existia uma relação de medicamentos essenciais desde os anos 60. Porém, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) foi a denominação consagrada a partir de 1975, sendo considerada como instrumento fundamental para a racionalização da utilização de medicamentos (CASTRO, 2000).

A Estratégia de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde para o período de 2004-2007 enfatiza a importância de se assegurar suporte para que todos os países desenvolvam políticas nacionais de medicamentos e que elas sejam implementadas, acompanhadas, regularmente atualizadas e estejam de acordo com os objetivos mais amplos de saúde e de desenvolvimento de cada país (WHO, 2004).

No Brasil, a Portaria do Ministério da Saúde nº. 3.916, de 30 de outubro de 1998 (BRASIL, 1998b), enuncia a Política Nacional de Medicamentos como parte fundamental da Política Nacional de Saúde, valorizando a implantação de ações que visam garantia de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, bem como a

promoção do uso racional de medicamentos e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Entre as principais diretrizes estabelecidas, destacam-se o estabelecimento da relação de medicamentos essenciais, a reorientação da assistência farmacêutica, o estímulo à produção de medicamentos e a sua regulamentação sanitária (BRASIL, 1998b).

A criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999 (Brasil, 1999), veio atuar neste sentido, por meio da implementação de várias ações voltadas à regulação do mercado de produtos para a saúde. Uma das primeiras estratégias da Agência reguladora foi a criação, em 2002, da Rede Sentinela, constituindo-se numa rede de serviços, em todo o país, preparada para notificar eventos adversos e desvios de qualidade em produtos utilizados para a saúde, em uso no Brasil. No âmbito dos medicamentos, por meio da Farmacovigilância, a Rede Sentinela representa uma estratégia adicional para integrar a monitoração de medicamentos à prática clínica. O envolvimento dos profissionais de saúde com os princípios da farmacovigilância tem grande impacto na qualidade da assistência, tanto nos aspectos relacionados à prescrição, influenciando diretamente na prática médica, quanto na dispensação e no uso de medicamentos (ANVISA, 2008).

## **2.2 O uso dos antimicrobianos no ambiente hospitalar**

Os antimicrobianos constituem uma classe de medicamentos que é consumida freqüentemente em hospitais e na comunidade; entretanto, nos hospitais assumem uma importância preponderante, na medida em que são os únicos

fármacos que não afetam somente aos pacientes que os utilizam, mas, também, interferem de forma significativa no ambiente hospitalar por alteração da ecologia microbiana (TAVARES, 2006; HOLLOWAY; GREEN, 2003).

Desde o advento dos primeiros antimicrobianos para uso sistêmico (sulfonamidas e penicilinas), na década de 40, um número expressivo de preparações farmacêuticas tornou-se disponível para uso clínico, o que contribuiu, decisivamente, para a redução da mortalidade em doenças infecciosas, como, por exemplo, em pneumonia, sífilis, tuberculose, entre outras. Entretanto, a utilização indiscriminada desses fármacos, aliada à grande capacidade adaptativa dos microorganismos, possibilitou o surgimento de cepas resistentes, o que exigiu, conseqüentemente, a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos cada vez mais onerosos, acarretando incrementos nos custos assistenciais (FUCHS, 2004a; CHAMBERS, 2006; FISHMAN, 2006).

Os antimicrobianos são utilizados em 23% a 38% dos pacientes hospitalizados, sendo que, em algumas instituições, como hospitais universitários, podem ser utilizados em até 60% dos pacientes internados (GAYNES, 2007; ABRAMCZYK; RICHTMANN, 2006). De acordo com OTA (1995), estima-se que, nos Estados Unidos, 200 a 300 milhões de prescrições anuais destinam-se a antimicrobianos, e 55% destas, a pacientes hospitalizados.

Vários estudos apontam para o uso inapropriado desses agentes, e nos hospitais a situação é ainda mais preocupante. Na Europa, estudo realizado em cinco hospitais de diferentes países identificou taxas de administração de antimicrobianos, por via intravenosa, consideradas excessivas, baixa adesão aos protocolos terapêuticos e antibioticoprofilaxia prolongada (VLAHOVIC-PALCEVSKI et al., 2007). Outro estudo realizado em hospital europeu por Willemsen e

colaboradores (2007) relatou taxa de 37,4% de antibioticoterapia inapropriada. Tünger e colaboradores (2000) avaliaram o uso de antimicrobianos em hospital da Turquia e verificaram uma baixa taxa de uso apropriado de antimicrobianos (46%). No Brasil, estudo que avaliou a antibioticoprofilaxia cirúrgica em hospital universitário revelou que os prescritores seguiram o protocolo da instituição em apenas 37% das cesarianas realizadas (HEINECK; FERREIRA; SCHENKEL, 2002).

A utilização adequada de antimicrobianos é importante em qualquer âmbito, seja na medicina humana ou na veterinária. Porém, é em nível hospitalar que a utilização exagerada destes medicamentos é mais preocupante, estando diretamente associada ao aparecimento de cepas de bactérias resistentes a diversos agentes anti-infecciosos, com conseqüências diretas no prognóstico do paciente e no custo da internação (ABRAMCZYK; RICHTMANN, 2006). Nesse ambiente, se encontra uma combinação de fatores críticos, que podem aumentar a resistência bacteriana por elementos que contribuem para as infecções hospitalares, como a maior gravidade das doenças, pacientes mais gravemente imunodeprimidos, inefetividade do controle de infecção e de adesão às práticas de isolamento, uso intensivo e prolongado de fármacos antimicrobianos, entre outros (SHLAES et al., 1997).

Estima-se que, nos Estados Unidos, os custos por infecções hospitalares causadas por bactérias resistentes sejam de 1,3 bilhões de dólares (OTA, 1995). Além disso, a inefetividade terapêutica devido a agentes patogênicos farmacorresistentes ou a superinfecções aumenta o potencial de disseminação de tais microrganismos em todo hospital ou na comunidade (FISHMAN, 2006; FRENCH, 2005).

A OMS define como uso apropriado de antimicrobianos “o uso eficaz em relação ao custo dos antimicrobianos, com o qual se obtém o máximo efeito clínico-terapêutico e, simultaneamente, se minimizam a toxicidade do medicamento e o desenvolvimento de resistência microbiana” (WHO, 2001, p. 15).

Os princípios gerais que se aplicam ao uso apropriado dos antimicrobianos são iguais aos de outros produtos medicinais. Um elemento adicional no caso dos antimicrobianos é que o tratamento individual pode repercutir na saúde da sociedade, como resultado da pressão seletiva exercida pelo amplo uso destes fármacos. Paradoxalmente, essa pressão seletiva é o resultado de uma combinação do uso excessivo em muitas partes do mundo, em particular para combater infecções menores, do uso incorreto por falta de acesso a um tratamento apropriado e da subutilização, devido à falta de recursos financeiros para terminar os tratamentos (WHO, 2001).

A facilidade de uso dos antimicrobianos, o diagnóstico impreciso, o deficiente controle sanitário, a falta de consciência da gravidade da resistência bacteriana e as dificuldades para o estabelecimento do diagnóstico correto de um processo infeccioso são alguns dos fatores que contribuem para o uso inadequado e, conseqüentemente, para o aumento na formação de cepas multirresistentes (HOEFLER et al., 2006; ABRAMCZYK; RICHTMANN, 2006; HOLLOWAY; GREEN, 2003; SHLAES et al., 1997).

A preocupação com essa situação levou a OMS a aprovar, em 1998, a Resolução WHA51.17, evocando os Estados Membros a adotarem várias medidas voltadas a promover a utilização apropriada e custo-efetiva dos antimicrobianos. Para tanto, foram definidas as seguintes medidas: proibir a distribuição de antimicrobianos sem prescrição de profissional de saúde qualificado, salientar a

importância do empenho dos países para melhorar práticas para prevenir a propagação de infecções, reforçar a legislação para impedir fabricação, venda e distribuição de fármacos antimicrobianos falsificados e de antibióticos em mercado paralelo e, ainda, reduzir a utilização de antimicrobianos na criação de animais destinados a consumo. Também se propunha que os Estados Membros desenvolvessem sistemas adequados para detectar agentes patógenos resistentes e para a vigilância da quantidade e prática de uso dos antimicrobianos, e dos resultados das medidas de controle (WHO, 1998).

Desde então, muitos países têm expressado uma crescente preocupação pelo problema da resistência aos antimicrobianos, e alguns já elaboraram políticas nacionais de ação para enfrentar a situação. A Estratégia Mundial da OMS para Contenção da Resistência aos Antimicrobianos proporciona um marco de intervenções destinadas a desacelerar o surgimento e reduzir a propagação dos microrganismos resistentes, por meio do envolvimento de forma integrada e sistemática dos indivíduos e instituições que tenham interface com o processo de utilização de antimicrobianos, abrangendo três níveis de ação: individual, institucional e do Estado. Nesse contexto, cabe enfatizar, portanto, as recomendações em nível hospitalar (OMS, 2001):

- Estabelecer programas de controle de infecções hospitalares com base em práticas adequadas, que possam tratar de maneira eficaz a resistência aos antimicrobianos.
- Implantar comissões de farmácia e terapêutica eficazes, que possam supervisionar o uso de antimicrobianos nessas instituições.
- Formular e atualizar periodicamente diretrizes para o tratamento e a profilaxia com antimicrobianos, bem como os Formulários Terapêuticos.

- Observar o uso de antimicrobianos, principalmente as quantidades e os padrões de uso, e remeter os resultados aos prescritores.
- Garantir a disponibilidade de laboratório de microbiologia com capacidade para isolar, identificar e realizar provas de sensibilidade dos microrganismos.
- Controlar as atividades de promoção das empresas farmacêuticas em nível hospitalar, zelando para que essas atividades tenham vertente educativa.

### **2.3 A importância do controle do uso de antimicrobianos em hospitais**

No Brasil, as estratégias para a contenção da resistência a antimicrobianos são desenvolvidas com base na regulamentação do controle de infecções hospitalares, na realização de inspeções sanitárias em serviços de saúde e no suporte laboratorial para monitoramento da resistência a antimicrobianos (OPAS/OMS/MS, 2005). A Portaria 2.616, de 12 de maio de 1998, que regulamenta as ações de controle de infecção hospitalar no país, determina aos hospitais a implementação de um Programa de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH). O PCIH é um conjunto de ações desenvolvidas deliberada e sistematicamente, com vistas à redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções hospitalares, sendo que, para a adequada execução deste, os hospitais deverão constituir uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Essa Comissão, que deve atuar em várias frentes, tem como particular função definir, em conjunto com a



Comissão de Farmácia e Terapêutica, uma política de utilização de antimicrobianos para a instituição (BRASIL, 1998a).

Tendo em vista tal perspectiva, mais recentemente, em 2004, foi instituída a Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM), uma parceria entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/MS). A Rede tem como principal objetivo melhorar a assistência à saúde, por meio do uso racional de antimicrobianos e da detecção, prevenção e controle da disseminação da resistência microbiana nos serviços de saúde (ANVISA, 2007a).

No âmbito do controle dos antimicrobianos em instituições hospitalares, as recomendações propostas pela *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) e pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) estão fundamentadas em algumas diretrizes, dentre as quais cabe ressaltar (SHLAES et al., 1997):

- Estabelecer um sistema de monitoramento da resistência bacteriana e do uso dos antimicrobianos;
- Estabelecer guias práticos e uma política institucional de uso de antimicrobianos;
- Adotar as recomendações de precauções estabelecidas pela CCIH quanto ao isolamento de pacientes colonizados ou infectados por bactérias multirresistentes;
- Recomendar a necessidade de avaliação custo-benefício, com boas práticas de atendimento clínico;
- Criar mecanismos de avaliação da evolução clínica dos pacientes e da política de controle de antimicrobianos adotada.

A partir dessas diretrizes, várias estratégias podem ser utilizadas para a racionalização dos antimicrobianos em instituições de saúde. Segundo as recomendações propostas pela SHEA e pela IDSA, essas estratégias podem variar amplamente, dentre as quais se enfatiza a adoção de: processo de educação continuada; protocolos clínicos; rotação de antimicrobianos; associação de antimicrobianos; terapia ampliada inicial, adequando o espectro após o resultado de culturas; formulários de restrição de antimicrobianos; utilização de sistemas informatizados, entre outras (DELLIT et al., 2007). Entretanto, é desejável a avaliação periódica das medidas utilizadas no controle dos antimicrobianos, no sentido de monitorar a eficácia e orientar o planejamento de futuras intervenções (MARR; MOFFET; KUNIN, 1998).

Nesse sentido, há vários estudos enfocando o impacto da implantação de programas de uso racional de antimicrobianos em instituições hospitalares, a partir do monitoramento de indicadores específicos. Geissler e colaboradores (2003), em hospital na França, avaliaram o impacto de uma política de uso de antimicrobianos e sua relação com a resistência bacteriana e os custos. Os resultados mostraram uma progressiva redução nos custos e uma importante diminuição nas taxas de infecção hospitalar (de 37% para 15%) após três anos de implementação.

Um estudo prospectivo, conduzido em hospital universitário na Espanha, avaliou a influência da utilização de protocolos clínicos sobre as taxas de resistência dos microrganismos gram-negativos mais prevalentes, bem como a relação com o consumo de antimicrobianos de amplo espectro. Os autores concluíram que a adoção de protocolos desenvolveu uma influência positiva na diminuição do consumo de antimicrobianos de amplo espectro (GÓMEZ et al., 2003). Outro estudo, realizado também na Espanha, avaliou o efeito de um programa baseado em

auditoria prospectiva e recomendações por escrito aos prescritores, em um período de 12 meses. Para um total de 1280 tratamentos, foram realizadas 524 recomendações, resultando numa redução de aproximadamente 14% no consumo dos antimicrobianos (LÓPEZ-MEDRANO et al., 2005).

#### **2.4 Estudos de utilização de medicamentos como estratégia para fomentar o uso racional dos antimicrobianos**

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o primeiro passo para corrigir problemas derivados do uso inadequado de medicamentos é dimensionar o problema, analisá-lo e compreender as causas que o originam. A partir dessa análise torna-se possível avaliar a eficácia das medidas destinadas a fomentar o uso racional. Entre os principais métodos recomendados pela OMS para investigar o uso dos medicamentos, estão os Estudos de Utilização de Medicamentos (HOLLOWAY e GREEN, 2003). Segundo definição da OMS, os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) são aqueles voltados para a avaliação dos aspectos relacionados com a *“comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com especial ênfase para as conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes”* (LAPORTE e TOGNONI, 1993).

Estes estudos constituem importante estratégia de racionalização do uso de medicamentos, possibilitando o fornecimento de informações importantes, desde as tendências comparadas de consumo de diversos produtos à qualidade dos medicamentos mais utilizados, prevalência de prescrição médica, custos comparados, entre outros (MARIN,2003; CASTRO, 2000). Funcionam como uma forma de auditoria terapêutica com a finalidade de identificar áreas de intervenção

informativa, educativa ou de outro tipo, para melhorar a qualidade da terapêutica na prática clínica. Podemos definir os EUM como aqueles estudos epidemiológicos descritivos em que se pretende determinar quais os padrões, perfis e outras características da oferta, prescrição, dispensação, consumo ou cumprimento terapêutico e qualquer outro aspecto relacionado com os medicamentos em uma determinada população, visando mediante a análise dos mesmos, planejar intervenções corretivas de processo (ORDOVÁS; CLIMENTE; POVEDA, 2002).

No âmbito da investigação sobre o uso de medicamentos caracterizam-se três passos importantes: 1. Investigar de uma forma global para detectar problemas gerais. 2. Aprofundar a investigação focada em problemas específicos. 3. Elaborar, por em prática e avaliar estratégias para corrigir o problema (HOLLOWAY e GREEN, 2003). Dessa forma, o monitoramento do uso de medicamentos poderá ser desenvolvido de acordo com um ciclo de atividades, que proporciona uma base sistemática de melhoria contínua da qualidade (WHO, 2003).

Existem vários métodos bem estabelecidos para medir o tipo e o grau do uso inadequado dos medicamentos. Entre as diversas possibilidades dos EUM, destacam-se os estudos de consumo. Por exemplo, dados agregados de consumo de medicamentos podem ser utilizados para identificar medicamentos de alto custo com baixa eficácia, ou comparar o consumo atual com o consumo esperado (OMS, 2002).

De maneira geral, estes estudos propõem um método de seguimento, a partir de dados agregados, que permite detectar problemas potencialmente importantes, quantitativamente, de inadequação na utilização de medicamentos. Apesar de suas limitações, em função de não se considerar a patologia ou a indicação em que os medicamentos são utilizados, podem ser de grande utilidade em um primeiro nível

de análise, para a detecção de problemas potenciais de utilização, que conduzam a realização de estudos mais específicos e exaustivos, já que permitem contrastar desvios temporais de consumo e facilitam uma possível intervenção de racionalização terapêutica. Entretanto, para que os estudos de consumo cumpram o seu objetivo, é imprescindível que sejam realizados de forma sistemática e contínua ao longo do tempo, o que permitirá determinar tendências de uso em uma determinada população ou local (ORDOVÁS; CLIMENTE; POVEDA, 2002).

## **2.5 Estudos sobre o consumo de antimicrobianos em hospitais**

Os estudos de consumo de medicamentos são considerados importante ferramenta para a promoção do uso racional (CASTRO et al., 2002; MARIN et al., 2003). As pesquisas norteadas para descrições e comparações de consumo de antimicrobianos em hospitais podem fornecer diversas possibilidades de informações como contribuição nesse contexto (HUTCHINSON et al., 2004).

Estudo realizado por Fernández e colaboradores (1996) na Andaluzia, Espanha, para descrever o consumo dos antimicrobianos em vinte e seis hospitais públicos durante o ano de 1994, mostrou um consumo global de 97 DDD/100 leitos/dia. Os cinco grupos de antimicrobianos mais consumidos foram as penicilinas (35%), as cefalosporinas (17%), as quinolonas (10%), os antivirais (10%) e os aminoglicosídeos (7%). Entre os tipos de hospitais incluídos neste estudo, houve diferença estatisticamente significativa no consumo de algumas classes terapêuticas de acordo com a complexidade do atendimento.

No Brasil, Castro (1996), em um estudo descritivo e retrospectivo, investigou o perfil do consumo total e de cada antimicrobiano utilizado, descrevendo padrões de utilização em uma Unidade Neonatal, no período de 1990 a 1994. Como

sistemática, foram empregadas a classificação ATC e a unidade de medida DDDi, modificada a partir da DDD. Os dados foram coletados do serviço por meio de pesquisa documental, observações e entrevistas semi-estruturadas, e dados numéricos, foram obtidos por meio do serviço de farmácia e do censo hospitalar. Os resultados mostraram um aumento real do consumo total. As classes terapêuticas de maior consumo foram as penicilinas, seguidas dos antifúngicos, cefalosporinas e aminoglicosídeos.

Garcia e colaboradores (1997) realizaram também na Andaluzia, na Espanha, uma avaliação do consumo dos agentes antimicrobianos em vinte e sete hospitais públicos, durante os anos de 1995 e 1996. A utilização global dos antimicrobianos foi de 74 e 75 DDD/100 leitos/dia nos anos 1995 e 1996, respectivamente. As penicilinas (30%), cefalosporinas (20%) e quinolonas (13%) foram os grupos terapêuticos de maior utilização em relação ao total dos antimicrobianos, destacando-se a associação de amoxicilina + ácido clavulânico, amoxicilina, ciprofloxacino e ceftriaxona.

Passianoto (1999) investigou em São Paulo, no Brasil, o consumo de antimicrobianos de uso restrito nas unidades de clínica médica e cirúrgica de um hospital universitário durante dois períodos distintos de investigação: o primeiro, de setembro de 1992 a setembro de 1993, e o segundo, de setembro de 1994 a setembro de 1995. Os resultados apontaram oscilações no consumo dos fármacos avaliados em ambas as clínicas, sendo a ceftriaxona o fármaco mais utilizado na segunda fase do estudo.

Janknegt e colaboradores (2000) investigaram o uso de antimicrobianos num total de cinquenta e quatro hospitais, no período de 1991 a 1996, nos Países Baixos. Os hospitais participaram da pesquisa por meio do envio de formulários, em que

constavam informações sobre os dados numéricos de consumo dos agentes anti-infecciosos. O estudo mostrou um aumento gradual de 37 DDD/100 leitos/dia, em 1991, para 42 DDD/100 leitos/dia, em 1996. Entre os fármacos de maior consumo, a associação de amoxicilina+ ácido clavulânico se destacou pelo forte aumento no período, de 4 DDD/100 leitos/dia, em 1991, para 12 DDD/100 leitos/dia em 1996, o que excedeu proporcionalmente o percentual de aumento global dos antimicrobianos. Embora o consumo do grupo das cefalosporinas tenha permanecido constante de forma geral, houve mudanças em relação ao uso de diferentes fármacos. Enquanto o consumo das cefalosporinas de primeira geração diminuiu gradualmente, o uso das cefalosporinas de segunda e terceira gerações aumentou.

Na Croácia, Vlahovic-Palcevski e colaboradores (2001) pesquisaram a extensão do uso de antimicrobianos e avaliaram a resistência antimicrobiana em três hospitais. Os dados de consumo e de sensibilidade bacteriana foram analisados nos primeiros seis meses do ano 1997. O estudo mostrou que o consumo dos antimicrobianos variou entre os hospitais, de 22 a 68 DDD/100 leitos/dia, sendo que a associação de amoxicilina + ácido clavulânico foi o medicamento mais utilizado em dois hospitais. O estudo evidenciou, ainda, que, no hospital onde o consumo de antimicrobianos foi maior, as taxas de resistência microbiana também foram mais altas.

No Brasil, Domiciano (2001) traçou o perfil do consumo e dos custos dos antimicrobianos em um hospital privado, de nível terciário de atenção à saúde localizado na cidade de São Paulo, durante o ano de 1999. Os resultados mostraram que a classe terapêutica mais consumida foram as cefalosporinas, sendo a ceftriaxona o fármaco mais utilizado. O outro fármaco que se destacou pelo alto

consumo foi o ciprofloxacino, seguido pelo fluconazol. Com relação aos custos, os antimicrobianos representaram 27,7% dos gastos com medicamentos em 1999, sendo os fármacos antifúngicos os mais onerosos, representando 34% dos gastos com antimicrobianos.

Castro e colaboradores (2002), no período de 1990 a 1996, determinaram o padrão de uso dos antimicrobianos em um hospital universitário de aproximadamente 700 leitos, na região de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Os dados de consumo foram obtidos por meio dos registros eletrônicos de consumo de medicamentos do hospital. Os resultados mostraram um aumento no uso desses agentes, passando de 83 DDD/100 leitos/dia, em 1990, para 125 DDD/100 leitos/dia, em 1996. As classes terapêuticas mais utilizadas foram as penicilinas (39,6%), as cefalosporinas (15,0%), os aminoglicosídeos (14,4%), as sulfonamidas (12,8%), os glicopeptídeos (3,6%) e as lincosamidas (3,1%). A análise de conglomerados do uso de antimicrobianos mostrou treze grupos principais de tendência de consumo.

Outro estudo também realizado em São Paulo, no Brasil, Hidalgo (2003) investigou a variação no consumo de 14 agentes antimicrobianos e os custos em um hospital de ensino, durante o período de 1996 a 2001. Os resultados mostraram que as cefalosporinas, com predomínio da ceftriaxona, foram os antimicrobianos mais utilizados. Em relação aos custos, verificou-se uma diminuição dos gastos com antimicrobianos ao longo dos seis anos de estudo.

With e colaboradores (2004) descreveram o uso dos antimicrobianos em oito hospitais da Alemanha, no período de 1998 a 2000. Os autores expressaram os resultados separadamente por especialidades de serviços médicos e verificaram um consumo de 60 DDD/100 leitos/dia em serviços cirúrgicos e 79 DDD/100 leitos/dia em serviços de clínica médica. O estudo mostrou, ainda, que o consumo de



antimicrobianos foi maior em unidades de terapia intensiva (UTI), com média de 146 DDD/100 leitos/dia.

Na Dinamarca, Müller-Pebody e colaboradores (2004) analisaram as variações e compararam o consumo dos antimicrobianos entre cinquenta e cinco hospitais públicos, no período de 1997 a 2001. Os resultados mostraram um significativo aumento de 18% naquele consumo, variando de 38 a 45 DDD/100 leitos/dia ( $P < 0,005$ ). A maior taxa de aumento (55%) foi atribuída à elevação de consumo das classes de antimicrobianos mais utilizadas, como penicilinas de amplo espectro, penicilinas sensíveis a betalactamase e penicilinas resistentes à betalactamase. Os antimicrobianos de amplo espectro e os desenvolvidos mais recentemente, tais como as associações de penicilina com inibidores de betalactamases, cefalosporinas, carbapenêmicos e fluoroquinolonas, contribuíram para 36% do aumento de consumo.

Em Portugal, Bolufer e Montero (2004) realizaram um estudo descritivo quantitativo, aliado a uma abordagem qualitativa das prescrições médicas. Os autores analisaram o consumo dos antimicrobianos em um hospital durante o período de 1998 a 2002 e descreveram os hábitos de prescrição de antimicrobianos de uso restrito naquele hospital, durante os anos 2001 e 2002. Os dados de consumo do hospital em estudo foram obtidos por meio do serviço de farmácia hospitalar. Para a comparação com outros hospitais, os pesquisadores coletaram os dados por meio do Grupo de Estudos de Utilização de Medicamentos da Fundação Espanhola de Farmácia Hospitalar. Entre os resultados encontrados, os autores concluíram que o consumo de antimicrobianos no hospital em estudo aumentou de forma similar aos hospitais comparados; entretanto, as prescrições de antimicrobianos de uso restrito estavam ocupando um percentual importante, como o

imipenem e a associação de piperacilina + tazobactam (75%), de um total de 214 prescrições.

Liem e colaboradores (2005) analisaram as tendências do uso de antimicrobianos em hospitais da Europa, no período de 1997 a 2002. Um total de 59 hospitais participou da pesquisa, informando os respectivos dados de consumo por meio de questionário específico. Os resultados apontaram uma variação no uso de 47 DDD/100 leitos/dia em 1997, com significativo aumento para 59 DDD/100 leitos/dia em 2002 ( $P < 0,001$ ). As classes terapêuticas que apresentaram significativo aumento no consumo foram: os macrolídeos (1,9 a 2,7 DDD/100 leitos/dia), as lincosâmidas (0,80 a 1,5 DDD/100 leitos/dia) e as fluoroquinolonas (4,0 a 5,7 DDD/100 leitos/dia).

With e colaboradores (2006) buscaram identificar possíveis variações no uso de antimicrobianos em diferentes regiões da Alemanha. Um total de cento e quarenta e cinco hospitais participou do estudo. Os resultados mostraram que o padrão de uso desses medicamentos na Alemanha não foi significativamente diferente entre as regiões; entretanto, as variações mais significativas foram encontradas por especialidades médicas.

No Brasil, Caldeira (2006) analisou o perfil de consumo e determinou os gastos de nove antimicrobianos em um hospital universitário, no período de 1999 a 2004. Os resultados apontaram para um aumento progressivo no consumo dos agentes antimicrobianos, que variou de 9,21 DDD/100 leitos/dia, em 1999, a 25,08 DDD/100 leitos/dia, em 2004. A análise por fármaco identificou que a ceftriaxona e a amicacina foram os agentes mais consumidos.

Um estudo realizado na Itália por Vaccheri e colaboradores (2008) investigou o padrão e as tendências de consumo dos antimicrobianos no período de 2002 a

2004. A amostra foi composta por cinco hospitais, e os dados foram comparados com o consumo dos serviços de atenção primária na região de Emilia-Romana, com o objetivo de avaliar a diferença entre a atenção primária e o cuidado hospitalar. Os dados referentes ao consumo de antimicrobianos nos hospitais foram obtidos por meio do serviço de farmácia de cada hospital. Os dados referentes às prescrições de agentes antimicrobianos provenientes da atenção primária foram obtidos por meio de um banco de dados regional. Os resultados apontaram para um aumento de 18% no consumo global dos antimicrobianos durante o período, passando de 65 DDD/100 leitos/dia, em 2002, para 77 DDD/100 leitos/dia, em 2004; entretanto, não houve variações relevantes entre os hospitais. A análise por especialidades de serviços médicos mostrou que as unidades de terapia intensiva (UTIs) apresentaram maior consumo de antimicrobianos (161 DDD/100 leitos/dia), seguidas das unidades cirúrgicas (88 DDD/100 leitos/dia), unidades de clínica médica (72 DDD/100 leitos/dia) e unidades pediátricas (51 DDD/100 leitos/dia). O estudo detalhou ainda as classes terapêuticas mais consumidas entre os hospitais e o consumo de acordo com as diversas especialidades médicas. A análise das prescrições de antimicrobianos provenientes da atenção primária revelou padrão similar ao que foi observado nos hospitais que participaram da pesquisa, destacando um aumento de 23% no consumo das associações de penicilina com inibidores de betalactamase, na atenção primária.

## **2.6 A metodologia ATC/DDD**

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 (LAPORTE; TOGNONI, 1993; CASTRO, 2000).

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 (ORDOVÁS; CLIMENTE; POVEDA, 2002).

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 (ORDOVÁS; CLIMENTE; POVEDA, 2002).

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 (WHO, 2003). Dessa forma, como condição necessária para a alocação de DDD, está a prévia classificação do fármaco pela ATC, denominando-se de metodologia ATC/DDD (CASTRO, 2000).

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 pré-definidos e constantes revisões na literatura corrente, sendo estas revisadas anualmente e disponibilizadas por meio do índice ATC/DDD (WHO, 2007b).

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 (ORDOVÁS; CLIMENTE; POVEDA, 2002).

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 (WHO, 2003):

$$\text{DDD/100 leitos/dia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de unidades dispensadas} \times \text{Quantidade do princípio ativo por forma farmacêutica} \times 100 \text{ Leitos}}{\text{DDD} \times \text{N}^\circ \text{ de leitos} \times \text{Taxa de ocupação de leitos} \times 365 \text{ dias}}$$

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 (WHO, 2003; CASTRO, 2000). 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 (RONNING, 2002).

### **3 JUSTIFICATIVA**

#### **3.1 Uso de antimicrobianos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina - HU/UFSC**

O HU/UFSC possui duas comissões envolvidas diretamente com a utilização de antimicrobianos, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). A CFT é responsável pela elaboração da Relação de Medicamentos Padronizados para uso na instituição, entre os quais se encontram os antimicrobianos. A CCIH e o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) atuam de acordo com as normas estabelecidas na Portaria N.º 2.616/98 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998a). São constituídos por profissionais da área de saúde, de formação superior, formalmente designados pela Direção Geral do hospital, organizados como membros consultores e membros executores. Em conjunto, essas duas comissões são responsáveis pela definição da política de utilização de antimicrobianos da instituição. Como estratégias para melhorar o uso destes medicamentos, a CCIH realiza atividades educativas, como palestras sobre o adequado uso dos antimicrobianos, bem como atividades informativas, por meio da elaboração e divulgação anual de Boletins Epidemiológicos, com dados referentes às taxas de infecções hospitalares, ao perfil de sensibilidade bacteriana da instituição, entre outros. Além disso, classifica determinados agentes como fármacos de uso restrito, que são selecionados de acordo com os critérios de custo e potencial de indução de resistência bacteriana. Para a dispensação destes fármacos pelo Serviço de Farmácia Hospitalar, é

necessário o preenchimento de formulário específico, seguido da avaliação e autorização do médico executivo da CCIH.

Os relatórios de consumo fornecidos pelo Serviço de Controle de Materiais referentes ao ano de 2006 mostraram que os medicamentos foram responsáveis por 20% do desembolso financeiro do hospital, sendo que, destes, 40% corresponderam a antimicrobianos. Considerando a classificação geral dos medicamentos, entre os 100 primeiros itens de maior custo, 22 foram antimicrobianos, e, entre os 9 primeiros itens mais dispendiosos, 7 foram ocupados por antimicrobianos, representando, dessa forma, uma considerável parcela dos custos para o hospital.

Nesse cenário, torna-se necessária a realização de estudos que tenham por objetivo dimensionar anualmente o consumo dos antimicrobianos, sendo esses dados indispensáveis para a verificação das alterações ao longo do tempo. Nesse sentido, este trabalho apresenta uma análise do consumo dos antimicrobianos no HU/UFSC, no período de 2000 a 2006, a partir da descrição do uso desses medicamentos em Dose Diária Definida (DDD).



## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Descrever quantitativamente o padrão de consumo de antimicrobianos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de 2000 a 2006.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Quantificar o consumo global dos antimicrobianos, verificando as variações durante os anos em estudo;
- Identificar e quantificar as classes de antimicrobianos utilizadas no HU/UFSC, no período de 2000 a 2006;
- Identificar e quantificar os agentes antimicrobianos utilizados no HU/UFSC, no período de 2000 a 2006, determinando as tendências de consumo ao longo do período de estudo.

## **5 METODOLOGIA**

O presente estudo adotou a metodologia ATC/DDD recomendada pelo Grupo de Estudos de Utilização de Medicamentos da OMS (*WHO Drug Utilization Research Group*).

### **5.1 Delineamento do estudo**

A pesquisa seguiu o modelo de estudo descritivo, com coleta de dados retrospectiva, a partir dos registros de consumo dos antimicrobianos dispensados e dos dados de ocupação do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, durante o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006, sendo os resultados expressos em DDD/100 leitos/dia.

### **5.2 Descrição do local de estudo**

O Hospital Universitário Prof. Dr. Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC) está vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina. É certificado como Hospital de Ensino e possui Programa de Residência Médica nas áreas de clínica médica, medicina intensiva, clínica cirúrgica, pediatria, radiologia e diagnóstico com imagem, entre outras.

É um hospital geral de grande porte, com aproximadamente 270 leitos ativos e está estruturado com Centro Cirúrgico, Centro Obstétrico, Unidade de Tratamento Intensivo de Adulto, Maternidade, Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal, Emergência, Serviço de Atendimento Ambulatorial, Unidades de Internação e outras áreas de atendimento. Além disso, realiza procedimentos de média e alta complexidade.

### **5.3 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (Anexo B) e obteve autorização para sua realização por parte da Direção Geral do hospital (Anexo A).

### **5.4 Procedimento de coleta de dados**

No estudo foram incluídos os antimicrobianos padronizados no hospital, definidos como *antiinfeciosos para uso sistêmico*, de acordo com o sistema de classificação Anatômico Terapêutico e Químico (ATC) de fármacos do *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. Constam entre estes, 41 agentes antibacterianos (Grupo ATC J01), 3 agentes antifúngicos (Grupo ATC J02) e 1 agente representante dos antivirais (Grupo ATC J05) (WHO, 2007b).

As informações sobre o uso dos antimicrobianos foram obtidas por meio de relatórios fornecidos pelo Sistema de Administração de Materiais do hospital. Estes

relatórios são processados com base nos registros diários de dispensação dos medicamentos realizados pelo Serviço de Farmácia Hospitalar.

Para a coleta de dados foi elaborado um instrumento de pesquisa (Apêndice A) que possibilitou o agrupamento das informações de consumo anual de cada fármaco, utilizando os dados de todas as unidades de internação do hospital, inclusive do Serviço de Emergência, de acordo com as apresentações padronizadas. O instrumento também contemplou o registro da DDD (Dose Diária Definida) dos antimicrobianos, que foram obtidas na página eletrônica do *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*.

A estratégia de pesquisa constituiu na consulta ao Sistema de Controle de Materiais, mediante pesquisa prévia do código de movimentação de cada medicamento utilizado pelo Serviço de Farmácia. A partir da digitação do código por fármaco, foi permitido o acesso ao registro do total de unidades dispensadas anualmente. O procedimento de coleta de dados dos antimicrobianos foi realizado no Serviço de Farmácia durante os meses de novembro e dezembro de 2006.

Os dados referentes à ocupação hospitalar, foram obtidos por meio do Serviço de Prontuário do Paciente (SPP) e estão apresentados no quadro 1. De acordo com o Ministério da Saúde, esses dados são definidos como Indicadores do Rendimento Hospitalar e são descritos a seguir (BRASIL,2001):

- **Taxa de ocupação hospitalar:** também chamada de taxa de ocupação, é a relação percentual entre o número de pacientes-dia num determinado período e o número de leitos-dia no mesmo período.
- **Leito-dia:** é a unidade de medida que representa a disponibilidade de um leito hospitalar de internação por um dia. Os leitos-dia correspondem aos leitos operacionais ou disponíveis, incluídos os

leitos extras com pacientes internados, o que significa que o número de leitos-dia pode variar de um dia para o outro, de acordo com o bloqueio e desbloqueio de leitos e com a utilização de leitos extras.

- **Paciente-dia:** é a unidade de medida que representa a assistência prestada a um paciente internado durante um dia.
- **Leitos operacionais ou leitos disponíveis:** são os leitos em utilização, inclusive os extras, passíveis de serem utilizados.

ANO	TAXA DE OCUPAÇÃO HOSPITALAR (%)	Nº. LEITOS DISPONÍVEIS
2000	73,58	255
2001	69,46	255
2002	75,25	264
2003	73,39	269
2004	74,37	263
2005	73,42	260
2006	72,11	259

Quadro 1 - Dados referentes aos indicadores de rendimento do Hospital Universitário (HU/UFSC) no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006.

Fonte: Boletins Estatísticos do Movimento Hospitalar (BEMH/HU/UFSC).

### 5.5 Uniformização das unidades

A etapa seguinte constituiu-se do processo de conversão dos valores obtidos em unidades dispensadas para o valor correspondente ao teor total do princípio ativo em miligramas. Para isso, multiplicou-se o total de unidades dispensadas pela

quantidade de princípio ativo, correspondente a cada apresentação farmacêutica padronizada, sendo o resultado expresso em miligramas.

No caso das soluções orais, calculou-se a quantidade total de princípio ativo por frasco e multiplicou-se pelo total de frascos consumidos. Por não dispor de informações confiáveis quanto ao volume exato dos frascos utilizados durante todo o período em estudo, adotou-se como critério, para efeitos de cálculo, utilizar como base os volumes correspondentes aos frascos adquiridos na última compra.

Para as apresentações farmacêuticas expressas em Unidades Internacionais (UI), tais como as benzilpenicilinas e a polimixina B, foram realizados os cálculos de conversão de acordo com o quadro de equivalência apresentado a seguir:

- 3.600 mg de benzilpenicilina potássica equivale a 6.000.000 UI
- 3.600 mg de benzilpenicilina benzatina equivale a 4.800.000 UI
- 3.600 mg de benzilpenicilina procaína+potássica equivale a 6.000.000 UI

FONTE: RENAME (BRASIL, 2006).

- 100 mg de polimixina B equivale a 1.000.000 UI

FONTE: Sweetmann (2007).

## 5.6 Obtenção dos valores de DDD

Para a obtenção dos valores da DDD de cada antimicrobiano, foi efetuada consulta ao índice ATC/DDD versão 2007, por meio de página eletrônica com o seguinte endereço: <http://www.whocc.no/atcddd> (WHO, 2007b).

Os valores de DDD obtidos foram convertidos para miligramas e estão apresentados no quadro 2.

GRUPO ATC	ANTIMICROBIANO	VIA DE ADM.	DDD (mg)
J01GB06	AMICACINA	PAR	1000
J01GB03	GENTAMICINA	PAR	240
J01GB05	NEOMICINA	OR	1000
J01BA01	CLORANFENICOL	PAR	3000
J01BA01	CLORANFENICOL	OR	3000
J02AA01	ANFOTERICINA B	PAR	35
J02AB02	CETOCONAZOL	OR	200
J02AC01	FLUCONAZOL	OR	200
J02AC01	FLUCONAZOL	PAR	200
J05AB01	ACICLOVIR	OR	4000
J05AB01	ACICLOVIR	PAR	4000
J01DH02	MEROPENÉM	PAR	2000
J01DB01	CEFALEXINA	OR	2000
J01DB03	CEFALOTINA	PAR	4000
J01DB04	CEFAZOLINA	PAR	3000
J01DE01	CEFEPIMA	PAR	2000
J01DD01	CEFOTAXIMA	PAR	4000
J01DC01	CEFOXITINA	PAR	6000
J01DD02	CEFTAZIDIMA	PAR	4000
J01DD04	CEFTRIAXONA	PAR	2000
J01DC02	CEFUROXIMA	PAR	3000
J01DC02	CEFUROXIMA	OR	500
J01XE01	NITROFURANTOÍNA	OR	200
J01XA01	VANCOMICINA	PAR	2000
J01XD01	METRONIDAZOL	OR	2000
J01XD01	METRONIDAZOL	PAR	1500
J01FF01	CLINDAMICINA	PAR	1800
J01FA10	AZITROMICINA	PAR	500
J01FA09	CLARITROMICINA	OR	500
J01FA01	ERITROMICINA	OR	1000
J01DF01	AZTREONAM	PAR	4000
J01XX08	LINEZOLIDA	PAR	1200
J01CA04	AMOXICILINA	OR	1000
J01CR02	AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO	OR	1000
J01CR02	AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO	PAR	3000
J01CR02	AMOXICILINA + SULBACTAM	PAR	3000
J01CA01	AMPICILINA	OR	2000
J01CA01	AMPICILINA	PAR	2000
J01CR01	AMPICILINA + SULBACTAM	PAR	2000
J01CE08	BENZILPENICILINA BENZATINA	PAR	3600
J01CE01	BENZILPENICILINA POTÁSSICA	PAR	3600
J01CE30	BENZILPENICILINA PROCAÍNA + POTÁSSICA	PAR	600
J01CF04	OXACILINA	PAR	2000
J01CR05	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	PAR	14000
J01XB02	POLIMIXICINA B	PAR	150
J01MB02	ÁCIDO NALIDÍXICO	OR	4000
J01MA02	CIPROFLOXACINO	OR	1000
J01MA02	CIPROFLOXACINO	PAR	500
J01MA12	LEVOFLOXACINO OU MOXIFLOXACINO	OR	500
J01MA12	LEVOFLOXACINO OU MOXIFLOXACINO	PAR	500
J01MA06	NORFLOXACINO	OR	800
J01EC02	SULFADIAZINA	OR	600
J01EE01	SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	PAR	1920
J01EE01	SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	OR	1920
J01AA02	DOXICILINA	OR	100

Fonte: WHO (2007)

LEGENDA: OR: via oral PAR: via parenteral

Quadro 2 - Valores referentes a DDD dos antimicrobianos. Dados obtidos por meio do Índice ATC/DDD, 2007. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

## 5.7 Organização e tabulação dos dados

A partir dos dados coletados sobre o consumo dos antimicrobianos, os índices de ocupação hospitalar e a DDD correspondente a cada fármaco, os dados foram tabulados em planilha Excel para a aplicação da fórmula abaixo:

$$\text{DDD/100 leitos/dia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de unidades dispensadas} \times \text{Quantidade do princípio ativo por forma farmacêutica} \times 100 \text{ Leitos}}{\text{DDD} \times \text{N}^\circ \text{ de leitos} \times \text{Taxa de ocupação de leitos} \times 365 \text{ dias}}$$

Após a expressão dos dados de consumo em DDD/100 leitos/dia, os resultados foram agrupados para o procedimento de análise.

## 5.8 Análise estatística

Os dados foram submetidos a tratamento estatístico de padrão descritivo e apresentados na forma de frequências e médias. A tendência de variação temporal das variáveis foi avaliada utilizando-se o programa estatístico STATA versão 9.0 StataCorp. 2005 e analisada por regressão linear simples, adotando-se o Coeficiente de Regressão - Gradiente, que indicou a variação no uso de antimicrobianos durante o período de estudo. A significância estatística foi verificada por meio do valor de  $P$  e do intervalo de confiança 95%.

Para a análise dos dados, os valores de  $P$  menores ou iguais a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.



## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A apresentação da análise e discussão dos resultados obtidos nessa pesquisa está estruturada a partir do consumo global dos antimicrobianos, bem como das classes terapêuticas, ao longo do período de estudo. Foram analisados os agentes antimicrobianos de uso sistêmico, nas preparações para uso oral e parenteral, de acordo com a Relação de Medicamentos Padronizados no HU/UFSC, em vigência desde 2003. Constam, entre estes, 41 agentes antibacterianos (Classificação ATC J01), 3 agentes antifúngicos (Classificação ATC J02) e 1 agente representante dos antivirais (Classificação ATC J05). Não foram incluídos no estudo fármacos antiparasitários, como pirimetamina, nimorazol, ivermectina, albendazol, mebendazol, piperazina e tiabendazol, pela pequena representatividade destes, em relação ao consumo e aos gastos com medicamentos do hospital.

Além disso, foi realizada uma comparação com a Relação de Medicamentos anterior, de 1999, com o objetivo de identificar os itens excluídos, visando esclarecer possíveis variações observadas no padrão de consumo desses medicamentos, durante o período em estudo. Dessa forma, procedeu-se à comparação entre as versões, por meio da verificação dos itens padronizados, de acordo com a respectiva forma farmacêutica. Constatou-se, portanto, que foram excluídos da Relação de Medicamentos Padronizados, em 2003, a dicloxacilina de uso oral, a cefpiroma e a tobramicina de uso parenteral. Assim, esses itens serão discutidos oportunamente, de acordo com as respectivas classes farmacêuticas.

## 6.1 Análise do consumo global

A análise do consumo global dos antimicrobianos sugere um padrão de consumo com variações marcantes. Percebe-se uma tendência de uso claramente crescente nos anos de 2001 e 2003, acentuando-se em 2006, e, uma diminuição na utilização desses medicamentos nos anos de 2002, 2004 e 2005 (Figura 1). Esta oscilação define um padrão de utilização inconstante, o que aponta a necessidade de uma análise detalhada da variação do consumo por subgrupos de antimicrobianos.

Apesar das oscilações verificadas ao longo do período de estudo, constatou-se que o consumo médio de antimicrobianos durante este período foi de 70,58 DDD/100 leitos/dia, sendo que o uso desses agentes aumentou aproximadamente 50%, variando de 64,35, no ano de 2000, para 96,85 DDD/100 leitos/dia, no ano de 2006. Estes valores corresponderam a um aumento anual de 4,64 DDD/100 leitos/dia, ou seja, 7% ao ano.

Percebe-se certa discrepância em relação aos dados apresentados neste estudo e os encontrados na literatura. Observou-se que o aumento verificado no uso dos antimicrobianos nesse hospital foi, de modo geral, maior em comparação aos encontrados por outros autores. Na Alemanha, Kern e colaboradores (2005) constataram que, em quarenta e dois hospitais, o uso de antimicrobianos entre os anos de 2001 e 2002 foi de 47,4 a 49 DDD/100 leitos/ dia. LIEM e colaboradores (2005) referem que, em cinqüenta e nove hospitais nos Países Baixos, o consumo de antimicrobianos aumentou em 24%, em um período de seis anos (1997 a 2002), de 47,2 para 58,5 DDD/100 leitos/dia. Filius e colaboradores (2005) observaram, no período de 1997 a 2001, um aumento de 16% (47,2 a 54,7 DDD/100 leitos/dia). No

mesmo período, Müller-Pebody e colaboradores (2004) constataram, em cinco anos de estudo (1997 a 2001), um consumo de 38,0 a 44,8 DDD/100 leitos/dia, o que representou 18% de aumento no uso de antimicrobianos, num total de cinquenta e cinco hospitais públicos da Dinamarca.

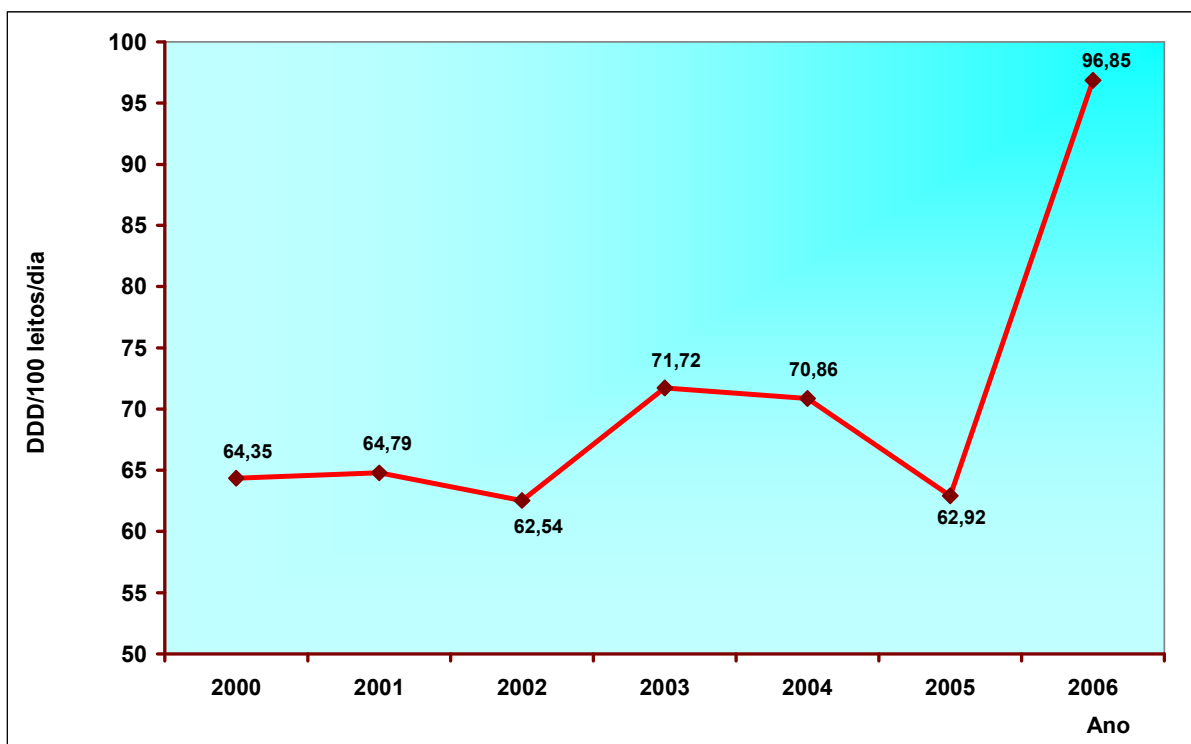


Figura 1 - Consumo global dos antimicrobianos no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

No Brasil, estudo realizado por Castro e colaboradores (2002), durante os anos de 1990 a 1996, em um hospital de ensino no sul do Brasil, indicou a ocorrência de um consumo médio de 104,54 DDD/100 leitos/dia. Estes valores foram superiores aos apresentados nesta pesquisa; porém, deve-se considerar que se trata de um hospital com características de maior complexidade nos casos atendidos e que os resultados são referentes há uma década anterior, o que pode limitar a possibilidade de comparação entre os dois hospitais. Contudo, observa-se certa

similaridade em relação ao aumento de consumo no período de sete anos, que foi de 49%. Entretanto, em outro hospital de ensino com porte semelhante, na região da grande São Paulo, no Brasil, observou-se uma estabilização do consumo durante seis anos de estudo (1996 a 2001), com uma média de 50 DDD/100 leitos/dia, o que foi atribuído pelos autores à realização de um programa efetivo de racionalização de uso desses agentes naquela instituição (HIDALGO, 2003).

O conjunto desses dados parece demonstrar que os estudos que observaram períodos mais antigos (LIEM et al., 2005; FILIUS et al., 2005) revelaram maior consumo de antimicrobianos nos hospitais, em comparação ao estudo de período mais recente (KERN et al., 2005), apontando para uma redução no uso desses medicamentos ao longo do tempo, o que não foi verificado no hospital em estudo.

Vários fatores possivelmente podem estar influenciando no padrão de consumo observado no presente estudo. De acordo com o Boletim Estatístico do Movimento Hospitalar (BEMH), o número de procedimentos cirúrgicos realizados aumentou de 2.541, em 2000, para 2.833, em 2006 correspondendo a um aumento de aproximadamente 11% no período. É importante ressaltar que, por ser um hospital de ensino, o HU/UFSC pode estar admitindo pacientes que necessitem de complexos procedimentos cirúrgicos ou portadores de infecções mais graves, o que explicaria aquele aumento, possivelmente relacionado com a utilização de esquemas profiláticos ou terapêuticos com maior frequência. Em estudo realizado na Europa, por Liem e colaboradores (2005), verificou-se que o consumo de antimicrobianos foi maior em hospitais universitários, em comparação com outros tipos de hospitais.

Outros fatores podem ter contribuído para o aumento no consumo observado, principalmente no ano de 2006, como a presença do SAMU (Serviço de Atendimento Móvel de Urgência), trazendo um maior número de pacientes para a Unidade de

Emergência do hospital. Também é possível que o aumento da complexidade dos procedimentos realizados no hospital e, ainda, um aumento na faixa etária dos pacientes atendidos tenha contribuído para o incremento no consumo, na medida em que acarreta um aumento na morbidade.

A incidência de infecções hospitalares é outro fator importante a ser considerado em relação ao padrão de utilização dos antimicrobianos. De acordo com a Portaria do MS n. 2.616/98, infecção hospitalar (IH) “*é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares*” (BRASIL, 1998a, p. 4).

Neste sentido, um possível aumento da resistência bacteriana a determinados antimicrobianos, os quais requerem tratamento antimicrobiano com maior número de fármacos e por mais tempo, poderia estar influenciando no consumo de alguns desses agentes, o que também aponta para a necessidade de uma análise por subgrupos de antimicrobianos. Diante desse contexto, cabe realizar uma discussão sobre os dados referentes às taxas de infecção hospitalar dessa instituição (Quadro 3), em relação à variação observada no consumo dos antimicrobianos.

<b>ANO</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>
<b>Taxa IH (%)</b>	7,3	7,9	5,8	5,8	6,5	6,5	7,06

Quadro 3 - Taxas de infecção hospitalar no período de 2000 a 2006.

Fonte: Boletins Epidemiológicos/ CCIH/HU/UFSC<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Dados obtidos por meio da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Agradecemos à Dr<sup>a</sup>. Maria Léa e à Enfermeira Zulmira pela disponibilidade das informações.

Em uma primeira análise, considerando as taxas de infecção hospitalar, nota-se divergência em relação ao consumo global de antimicrobianos, conforme foi apresentado na figura 1. Percebe-se em todos os anos, que não houve uma relação coerente entre o consumo dos antimicrobianos e as variações das taxas de infecção hospitalar. Nesse contexto, destaca-se um aumento de 15% no uso desses medicamentos entre os anos de 2002 e 2003 (62,54 para 71,72 DDD/100 leitos/dia), enquanto a taxa de IH permaneceu em 5,8%. Nos anos de 2004 e 2005, a taxa de IH aumentou para 6,5%, sendo que, ao mesmo tempo, observa-se uma queda no consumo de 70,86, em 2004, para 62,92 DDD/100 leitos/dia, em 2005. Em 2006, a taxa de IH aumenta para 7,06%, representando 9% a mais em relação ao ano anterior, sendo que o consumo, neste ano, aumenta fortemente (54%), passando de 62,92 para 96,85 DDD/100 leitos/dia.

Uma das possíveis hipóteses para a variação observada pode estar relacionada ao perfil de sensibilidade bacteriana na instituição. Os dados fornecidos pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar apontam para um aumento da resistência microbiana a determinados anti-infecciosos, o que pode ter influenciado no padrão de uso destes agentes; portanto, uma abordagem sobre a variação no perfil de sensibilidade de alguns microrganismos será realizada a partir da análise por classe terapêutica. Cabe ressaltar que, embora o aumento das taxas de infecção hospitalar tenha influência sobre a utilização dos antimicrobianos, a metodologia do presente estudo não permite estabelecer uma relação entre esses fenômenos, o que requer uma análise mais detalhada.

Outro fator de relevância nesse contexto é a associação de antimicrobianos para o tratamento de determinadas situações clínicas. De acordo com a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI, 2007a), o uso de antimicrobianos associados é uma

prática comum no tratamento de infecções graves, especialmente de origem hospitalar. Apesar de ser um tema controverso, vários autores recomendam a adoção de terapia combinada para alguns tipos de pneumonia, sepse e endocardite (CROSS; OPAL, 2003; PARK, 2005; BODÍ; GARNACHO, 2007; SBI, 2007b). Desse modo, é possível que o aumento verificado no consumo de antimicrobianos tenha relação com freqüentes prescrições de terapia combinada de antimicrobianos para o tratamento de infecções específicas. Essa hipótese poderia ser verificada a partir da realização de estudos que permitam uma análise mais detalhada sobre a prática de prescrição local, o que não foi objeto do presente estudo.

É importante citar, ainda, as limitações encontradas para a análise desses dados. De acordo com a metodologia ATC/DDD recomendada pelo Grupo de Estudos de Utilização de Medicamentos da OMS (*WHO Drug Utilization Research Group*), os registros de consumo de medicamentos podem ser utilizados como fonte de dados para esses estudos. Nesse hospital, essas informações são disponibilizadas por meio de sistema informatizado de controle de estoque, sendo que a alimentação dos dados no sistema é realizada manualmente. De acordo com informações prestadas pelo Serviço de Farmácia Hospitalar, o processo de alimentação do sistema sofre atrasos decorrentes de problemas internos de caráter administrativo, tendo, como consequência, o acúmulo de dados que são lançados de um ano para outro, o que leva a um mascaramento do consumo em tempo real. Essa limitação, no entanto, não interfere nas informações sobre consumo de uma forma global, mas pode subestimar ou superestimar os resultados para efeitos de análise anual. Diante do exposto, considera-se importante levar em conta essa limitação, para o entendimento da evolução irregular observada no consumo ao

longo dos anos, principalmente para explicar a brusca queda no consumo verificada no ano 2005 e o forte aumento no ano seguinte.

## **6.2 Consumo por classe terapêutica de antimicrobianos**

A figura 2 mostra o percentual de consumo no período, de acordo com as respectivas classes terapêuticas, e revela que a maior parte daquele consumo, foi atribuído à classe das penicilinas, que representou 30,8%, seguida das classes cefalosporinas (25,5%) e quinolonas (11,3%). Estes grupos foram responsáveis por aproximadamente 67% do consumo total dos antimicrobianos.

Estes dados foram similares aos observados em outros hospitais. Castro e colaboradores (2002) verificaram que as penicilinas (39,6%) e as cefalosporinas (15,0%) foram as classes mais utilizadas, ou seja, penicilinas e cefalosporinas representaram cerca de 55% do consumo total dos antimicrobianos, dado similar ao encontrado no presente trabalho, embora com diferença expressiva, em vista da menor utilização de cefalosporinas. Garcia e colaboradores (1997) relataram que, em um conjunto de vinte sete hospitais na Espanha, as penicilinas (33%), seguidas das cefalosporinas (19%) e das quinolonas (13%), foram os grupos mais utilizados. Ao se comparar com os dados do presente estudo, percebe-se proporcionalmente maior utilização das cefalosporinas.



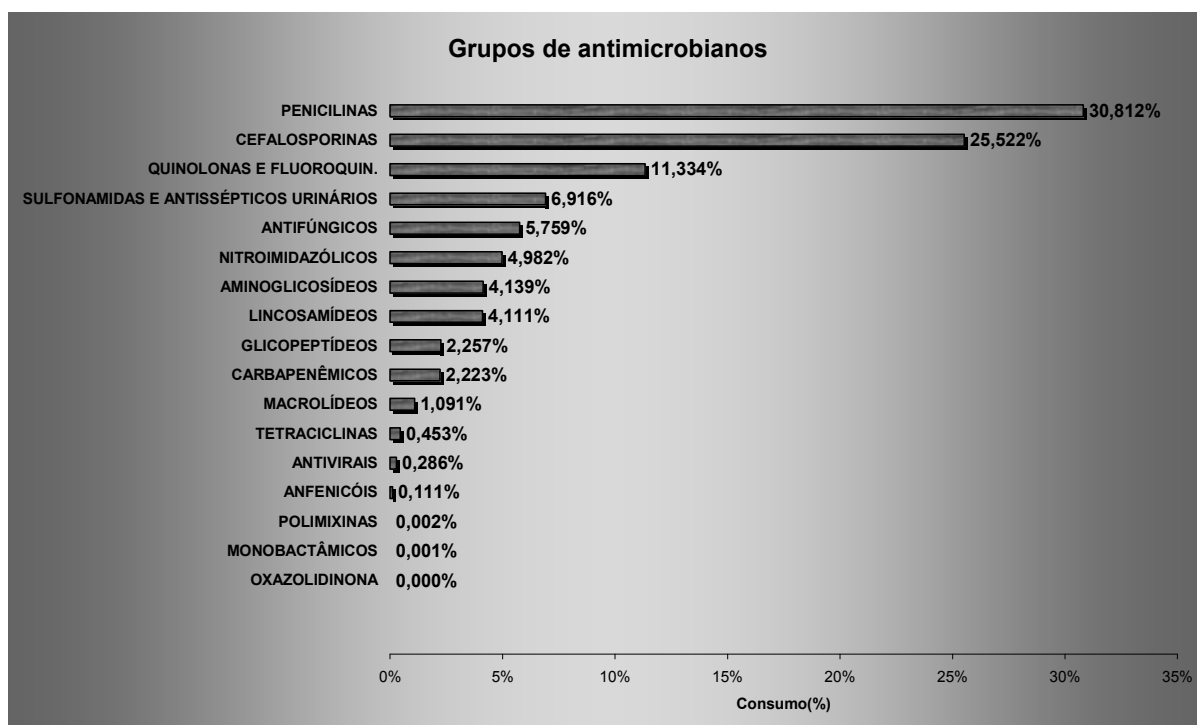


Figura 2 - Percentual de consumo dos antimicrobianos no HU/UFSC, no período de 2000 a 2006.

Para facilitar o entendimento e a análise do consumo por classe farmacêutica, a descrição a seguir foi elaborada de acordo com as particularidades de cada grupo, discutindo separadamente os fármacos correspondentes, comparando-os entre si e levando em consideração suas principais diferenças e vantagens farmacológicas.

Enfatiza-se que, durante o período em estudo, os antimicrobianos classificados pela CCIH como fármacos de uso restrito foram: ceftriaxona, gentamicina, ampicilina, ciprofloxacino, levofloxacino / moxifloxacino, ampicilina associada a sulbactam, vancomicina, ceftazidima, cefoxitina, meropeném / imipeném, piperacilina associada a tazobactam, cefotaxima, cefepima, azitromicina, amoxicilina associada a clavulanato de potássio e amoxicilina associada a sulbactam.

### **6.2.1 $\beta$ -Lactâmicos**

Os antimicrobianos classificados neste grupo possuem em comum, no seu núcleo estrutural, o anel  $\beta$  - lactâmico, o qual confere atividade bactericida. Conforme as características da cadeia lateral, definem-se seu espectro de ação e suas propriedades farmacológicas. Fazem parte desse grupo as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos e os monobactâmicos (FUCHS, 2004b; TAVARES, 2006; PETRI JR, 2006a).

#### **6.2.1.1 Penicilinas**

Foram descobertas em 1928, por Fleming, e permanecem até hoje como uma das classes de antimicrobianos mais utilizadas. Apesar da produção de numerosos outros agentes desde a sua introdução, estes continuam sendo fármacos importantes e amplamente utilizados, com vantagens peculiares, de modo que constituem os fármacos de escolha no tratamento de um grande número de doenças infecciosas. São classificadas de acordo com suas propriedades farmacológicas em: benzilpenicilinas ou penicilinas G; penicilinas resistentes às betalactamases; aminopenicilinas e penicilinas de amplo espectro, obtidas por associação com inibidores de  $\beta$  - lactamase. Em relação à farmacocinética, as penicilinas apresentam várias diferenças, as quais definem seu uso clínico (FUCHS, 2004b; TAVARES, 2006; PETRI JR, 2006a).

As principais penicilinas de uso corrente serão mencionadas brevemente a seguir, para contextualizar aquelas padronizadas no hospital em estudo.

## A. Benzilpenicilinas (Penicilinas G ou penicilinas naturais)

Entre as benzilpenicilinas, a associação da penicilina com determinadas substâncias determina sua farmacocinética e farmacodinâmica. A benzilpenicilina potássica apresenta meia-vida curta (30 a 40 minutos), sendo eliminada rapidamente do organismo (cerca de 4 horas). Distribui-se amplamente pelo organismo, alcançando concentrações terapêuticas em praticamente todos os tecidos. É a única benzilpenicilina que ultrapassa a barreira hematoencefálica em concentrações terapêuticas, e, mesmo assim, somente quando há inflamação. A benzilpenicilina procaína é utilizada apenas para uso intramuscular. A associação com procaína retarda o pico máximo e aumenta os níveis séricos e teciduais por um período de 12 horas. Por último, a benzilpenicilina benzatina é de uso exclusivamente intramuscular, sendo considerada uma penicilina de depósito, ou seja, que apresenta ação prolongada, de modo que os níveis séricos permanecem por 15 a 30 dias, dependentes da dose utilizada (FUCHS, 2004b; TAVARES, 2006).

A fenoximetilpenicilina (penicilina V) é utilizada apenas para uso oral. Pode ser utilizada como terapêutica seqüencial oral na substituição das penicilinas parenterais, exceto contra *Neisseria spp* e *Haemophilus spp* (TAVARES, 2006).

No presente estudo, os fármacos utilizados pertencentes ao grupo das benzilpenicilinas são: benzilpenicilina potássica, benzilpenicilina benzatina e a apresentação composta de benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica, conforme mostra a tabela 1.

Ao se analisar o consumo destas penicilinas observa-se uma tendência decrescente ao longo dos anos, com uma diminuição no uso estatisticamente significativa. A benzilpenicilina potássica, apesar de ter sido a mais utilizada (54%)

do total consumido no subgrupo das benzilpenicilinas, apresentou o de gradiente -0,4524, estatisticamente significativa ( $P= 0,039$ ; IC= -0,8698 a -0,0350). A associação de benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica apresentou uma média de consumo de 2,21 DDD /100 leitos/dia , o que representou 29% em relação ao total consumido no subgrupo, com o de gradiente -0,4776 ( $P= 0,001$ ; IC= -0,6580 a -0,2971), enquanto a benzilpenicilina benzatina foi menos utilizada com uma média de 1,25 DDD/100 leitos/dia, representando 16% do subgrupo, e gradiente de -0,1636 ( $P= 0,000$ ; IC= -0,2060 a -0,1211).

Tabela 1 - Consumo de benzilpenicilinas no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

<b>BENZILPENICILINAS</b>	<b>Consumo em DDD/100 leitos/dia</b>							<b>Média</b>
	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	
Benzilpenicilina benzatina	1,78	1,67	1,31	1,14	1,10	0,99	0,78	1,25
Benzilpenicilina potássica	6,15	5,53	3,85	3,38	3,49	2,61	4,03	4,14
Benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica	4,06	3,29	2,25	1,72	1,78	1,39	1,03	2,21
<b>TOTAL</b>	<b>11,99</b>	<b>10,49</b>	<b>7,41</b>	<b>6,24</b>	<b>6,37</b>	<b>4,96</b>	<b>5,84</b>	<b>7,61</b>

As benzilpenicilinas são altamente ativas contra cepas sensíveis de cocos gram-positivos, mas são facilmente hidrolisadas pela penicilinase. Por conseguinte, são ineficazes contra a maioria das cepas de *Staphylococcus aureus*. As penicilinas G ainda são a primeira escolha para muitas infecções, como faringoamigdalites, escarlatina e erisipela, determinadas por *Streptococcus*. O espectro de ação destes

fármacos é muito amplo; porém, atualmente, devido à propagação da resistência bacteriana, o uso destes antimicrobianos está restrito a um determinado grupo de infecções (FUCHS, 2004b; PETRI JR, 2006a; SUÁREZ, E.; SUÁREZ, F. L.; SUÁREZ, S., 2006). Nesse contexto, sugere-se que a diminuição observada no consumo desses fármacos possivelmente esteja relacionada com a precaução referente à prevalência de microrganismos resistentes a estes antimicrobianos.

## **B. Aminopenicilinas**

As aminopenicilinas são penicilinas semi-sintéticas, disponíveis desde 1960, após a adição de um grupo amino na cadeia lateral, e de espectro de ação mais amplo, em relação às benzilpenicilinas. Apresentam boa absorção, tanto oral como parenteral. Possuem maior atividade contra algumas bactérias aeróbias Gram-negativas, como enterobacteriáceas (FUCHS, 2004b; TAVARES, 2006).

As aminopenicilinas disponíveis para uso clínico no Brasil são a ampicilina e a amoxicilina. A ampicilina é caracterizada por apresentar estabilidade em meio ácido e ter efeito sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas. No entanto, é inativada pela ação da penicilinase estafilocócica e  $\beta$  - lactamases produzidas por cepas resistentes de bacilos gram-negativos. Apresenta meia-vida de 3 horas, não devendo ser utilizada com intervalos maiores que 6 horas. Tem boa distribuição em todos os compartimentos orgânicos e atinge concentrações terapêuticas em líquido pleural, articulações e fluidos peritoneais, na presença de inflamação. A amoxicilina apresenta as mesmas propriedades antimicrobianas da ampicilina, diferindo desta por sua melhor absorção por via oral. Utilizada com intervalos de 8 horas, alcança níveis no líquido inferiores aos da ampicilina, não havendo vantagem

do seu uso para terapêutica de pacientes com meningoencefalites bacterianas. Ambas são suscetíveis à ação da betalactamase e possuem atividade antimicrobiana similar; porém, a ampicilina é mais efetiva contra *Shigella*. As aminopenicilinas possuem maior estabilidade em pH gástrico; por isso tem melhor absorção no trato gastrintestinal (FUCHS, 2004b; SUÁREZ, E.; SUÁREZ, F. L. ; SUÁREZ, S., 2006; TAVARES, 2006).

Tanto a ampicilina quanto a amoxicilina estão disponíveis no hospital em estudo; contudo, o consumo destes fármacos foi baixo, com tendência decrescente de uso durante o período (tabela 2). A diminuição observada no consumo da amoxicilina foi estatisticamente significativa (gradiente -0,0760;  $P= 0,028$ ; IC= - 0,1400 a -0. 0119); entretanto, a diminuição no uso da ampicilina (oral e parenteral) não foi significativa ( gradiente -0,0961;  $P= 0,217$ ; IC= -0,2334 a 0,0409).

Tabela 2 - Consumo de aminopenicilinas no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

AMINOPENICILINAS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	MÉDIA
Ampicilina (parenteral)	1,49	1,10	0,73	1,06	1,02	0,71	0,99	1,01
Ampicilina (oral)	0,24	0,10	0,10	0,04	0,06	0,02	0,08	0,09
Amoxicilina (oral)	1,59	1,65	1,41	1,30	1,56	1,20	1,14	1,40
<b>TOTAL</b>	<b>3,32</b>	<b>2,85</b>	<b>2,24</b>	<b>2,40</b>	<b>2,64</b>	<b>1,93</b>	<b>2,17</b>	<b>2,50</b>

Atualmente, a amoxicilina ou a ampicilina são indicadas em infecções urinárias e infecções não-graves por *Haemophilus influenzae*. Contudo, o emprego de ampicilina ou amoxicilina em situações que têm benzilpenicilinas como primeira escolha é hábito difundido, devido à comodidade da via oral (FUCHS, 2004b).

Estudo realizado na Espanha por Garcia e colaboradores (1997) relatou que a amoxicilina foi o segundo antimicrobiano mais consumido em um conjunto de 27 hospitais da região. Por outro lado, em estudo mais recente, realizado em hospitais da Alemanha, constatou-se que a amoxicilina foi o oitavo mais consumido entre os antimicrobianos (KERN et al., 2005). Esses dados podem apontar para uma diminuição na utilização desse fármaco nos hospitais.

A diminuição observada no uso desses agentes pode ser o reflexo do perfil de resistência bacteriana da instituição hospitalar. A análise dos relatórios de sensibilidade bacteriana<sup>2</sup> fornecidos pela CCIH aponta para uma alta taxa de resistência de vários microrganismos à ampicilina. Destacam-se, no ano 2006, a taxa de sensibilidade de 28,3% para *Escherichia coli*, 5,4% para *Enterobacter* sp, 33,3% para *Morganella morganii* e 77,7% para *Proteus mirabilis*. Esses dados sugerem que a redução no consumo desses agentes possivelmente esteja relacionado à baixa sensibilidade microbiana observada, o que justifica a utilização de outros fármacos como opção terapêutica.

### **C. Penicilinas resistentes a betalactamases**

São isoxazolilpenicilinas, cujo protótipo é a metilicina, não mais disponível comercialmente. A principal característica deste grupo é mostrar-se resistente à hidrólise pela ação das penicilinases sintetizadas por estafilococos. No Brasil, atualmente, o único representante disponível é a oxacilina, que é de uso intravenoso

---

<sup>2</sup> Relatórios obtidos por meio da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, no período de 2000 a 2006.

A oxacilina apresenta metabolização hepática e excreção renal e atinge concentrações líquóricas satisfatórias quando na presença de processos inflamatórios. Essa penicilina é menos ativa que as benzilpenicilinas e seu uso apropriado deve ser restrito ao tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* produtor de penicilinase, que é a maioria das cepas, especialmente em hospitais (FUCHS, 2004b; PETRI JR, 2006a; TAVARES, 2006).

Conforme apresenta a tabela 3, o consumo desse fármaco aponta oscilações com aumento de 1,36 DDD/100 leitos/dia, no ano 2000, para 3,73, em 2006; porém, esse aumento não foi estatisticamente significante (gradiente 0,2376;  $P= 0,142$ ; IC= -0.1133 a 0.5886).

Tabela 3 - Consumo de oxacilina no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/ dia, no período de 2000 a 2006.

PENICILINA RESISTENTE A BETALACTAMASE	Consumo em DDD/100 leitos/dia							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	MÉDIA
Oxacilina (parenteral)	1,36	1,77	2,40	3,11	2,12	1,71	3,73	2,31

Alguns autores referem que o papel das penicilinas resistentes à penicilinase como agentes de primeira escolha para a maioria dos casos de doença estafilocócica pode estar mudando, devido à incidência cada vez maior de isolamento dos denominados microrganismos resistentes à meticilina (MRSA) ou à oxacilina (ORSA), amplamente distribuído pelo mundo (FUCHS, 2004b; PETRI JR, 2006a, DEMLING; WATERHOUSE, 2007). Segundo a ANVISA (2007b), o



*Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, embora não seja mais patogênico que os isolados sensíveis à oxacilina, pode causar grandes e dispendiosas infecções epidêmicas, de difícil tratamento e controle. No entanto, observou-se uma situação diferente na instituição em estudo; os dados provenientes da CCIH indicam que, no ano de 2000, aproximadamente 58% dos isolados de *S. aureus* oriundos de infecções hospitalares foram sensíveis à oxacilina. Contudo, esse quadro se modificou ao longo dos anos e o perfil de sensibilidade do microrganismo aumentou para 82%, em 2006, o que poderia explicar o aumento verificado na utilização desse fármaco, principalmente durante o ano 2006.

Cabe mencionar que, além da oxacilina, foi verificado que fazia parte da padronização de medicamentos, até o ano de 2002, a dicloxacilina de uso oral; porém, não se encontrou registro de consumo do fármaco. A cloxacilina e a dicloxacilina são derivados do grupo com maior biodisponibilidade oral; porém, atualmente, não estão comercialmente disponíveis no Brasil. Possivelmente, o uso desses fármacos tenha sido substituído pelas cefalosporinas orais ou pela associação da amoxicilina com ácido clavulânico, que, segundo Fuchs (2004b), constituem opções para tratamento oral de infecções por estafilococos sensíveis à metilicilina.

#### **D. Penicilinas de amplo espectro associadas a inibidores de $\beta$ - Lactamase**

Estas penicilinas apresentam como característica a atividade ampliada, abrangendo principalmente bacilos gram-negativos. São divididas em dois grupos: as carboxipenicilinas, que são representadas pela carbenicilina e pela ticarcilina; e

as ureido-penicilinas, representadas por mezlocilina, piperacilina e azlocilina. Também são ditas penicilinas antipseudomonas, por deterem particular eficácia sobre esse microrganismo, sendo que a carbenicilina deixou de ser comercializada na maioria dos países e a ticarcilina permaneceu em uso, mas em associação com inibidores de  $\beta$ - lactamase. Entre esses fármacos, a piperacilina é a que apresenta maior atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* (FUCHS, 2004b; AKTORIES et al., 2005).

Os inibidores da betalactamase, ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam, funcionam como substratos para algumas betalactamases, inibindo sua ação sobre os agentes ativos. Comercialmente estão disponíveis em associação com diferentes betalactâmicos, especialmente amoxicilina, ampicilina e piperacilina (SUÁREZ, E.; SUÁREZ, F. L. ; SUÁREZ, S., 2006; TAVARES, 2006). Entre os representantes desse grupo, amoxicilina + ácido clavulânico (de uso oral e parenteral), amoxicilina + sulbactam, ampicilina + sulbactam e piperacilina + tazobactam são as associações padronizadas no hospital.

A associação de **amoxicilina + ácido clavulânico** pode ser utilizada no tratamento de infecções causadas por microrganismos gram-negativos produtores de betalactamases. É considerada a associação antimicrobiana de primeira escolha para infecções causadas por *Moraxela catarrhalis* (AMOXICILLIN/CLAVULANATE POTASSIUM, 2008). É útil no tratamento de otite média, sinusites e infecções envolvendo o trato respiratório superior (LACY et al., 2005). É opção para o tratamento de infecção de tecidos moles com envolvimento de flora mista (MACHADO; BARROS; KONKEWICZ, 2006).

Chama a atenção o forte crescimento desse grupo de medicamentos no período. Analisando-se os dados obtidos (tabela 4), observa-se que a preparação de

uso oral da amoxicilina + ácido clavulânico apresentou média de 3,13 DDD/100 leitos/dia, variando de 1,22 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 6,40, em 2006, o que constitui um significativo aumento de 524% no período (gradiente 0,8769;  $P= 0,000$ ; IC= 0,6025 a 1,1513). Ao mesmo tempo, observa-se que a utilização dessa associação por via parenteral foi menor (0,56 DDD/100 leitos/dia). Entretanto, apresentou aumento significativo de consumo, passando de 0,08 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 1,27, no ano de 2006 (gradiente 0,2144;  $P= 0,002$ ; IC= 0,1246 a 0,3042).

A associação de **amoxicilina + sulbactam** tem espectro semelhante ao da amoxicilina + ácido clavulânico, mas age também contra *Acinetobacter* spp, para o qual o sulbactam tem atividade intrínseca. Os principais usos são semelhantes aos de amoxicilina + ácido clavulânico, acrescentando-se também as infecções por *Acinetobacter* spp (MACHADO; BARROS; KONKEWICZ, 2006).

Observou-se que a associação de amoxicilina + sulbactam de uso injetável, introduzida na instituição em 2003, apresentou reduzido consumo (tabela 4), não sendo praticamente utilizada nos anos 2005 e 2006 (gradiente 0,0197;  $P= 0,646$ ; IC= -0,0842 a 0,1237).

A associação de **ampicilina + sulbactam** é útil como alternativa a penicilinas de amplo espectro ou cefalosporinas no tratamento de várias infecções causadas por microrganismos produtores de betalactamases. O sulbactam em combinação com ampicilina parece ter maior potencial no tratamento de infecções mistas por aeróbios e anaeróbios. Entretanto, há necessidade de mais estudos comparativos da eficácia sobre o uso de ampicilina + sulbactam em relação a outras terapias, incluindo ampicilina individualmente, amoxicilina + clavulanato, sulfonamidas e cefalosporinas (AMPICILLIN SODIUM/SULBACTAM SODIUM, 2008).

A associação de ampicilina + sulbactam apresentou forte aumento de consumo no período, apesar de ter evoluído com oscilações (tabela 4). Seu consumo variou de 1,21 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 8,01, em 2006, constituindo um significativo aumento de 660% no consumo (gradiente 0,9197;  $P=0,011$ ; IC= 0,3248 a 1,5145). Juntas, essas duas associações, a amoxicilina + ácido clavulânico (oral) e ampicilina+ sulbactam, foram responsáveis por 86% do consumo desse grupo. Cabe ressaltar que todas as penicilinas em associação com inibidores de enzima, na forma de injetáveis, são consideradas de uso restrito e, portanto, somente liberadas pela Farmácia Hospitalar mediante avaliação e autorização da CCIH.

A associação de **piperacilina + tazobactam** tem importância terapêutica incerta, considerando a falta de evidências que comprovem a expansão do espectro de atividade da piperacilina. É útil no tratamento de infecções como apendicites, pneumonia adquirida na comunidade e infecções ginecológicas. Essa associação é inefetiva para MRSA (*Staphylococcus aureus* meticilina resistente) e não oferece vantagens no tratamento de infecções por microrganismos gram positivos (PIPERACILLIN SODIUM/TAZOBACTAM SODIUM, 2008).

A tabela 4 mostra que, apesar de ter sido pouco utilizada, seu uso evoluiu de maneira crescente de 0,16 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 0,96, em 2006 (gradiente 0,1021;  $P=0,037$ ; IC= 0,0089 a 0,1953). Situação similar foi constatada em Portugal, por Bolufer e colaboradores (2004), onde a associação também não foi a mais consumida, porém mostrou estar ganhando importância dentro do grupo.

Diante das variações de consumo observadas entre essas penicilinas, além das características específicas de espectro de ação, o custo pode ser levado em conta. Cabe ressaltar que, entre as penicilinas associadas a inibidores de

betalactamase disponíveis no hospital, a associação de ampicilina + sulbactam é a menos onerosa. De acordo com os preços da última compra do hospital, (Processo de Licitação realizado em janeiro de 2008), o custo de ampicilina + sulbactam, em relação a amoxicilina + sulbactam, foi quase oito vezes menor e, em comparação a piperacilina + tazobactam, foi aproximadamente quatro vezes menor, o que possivelmente pode ter influenciado como critério de escolha entre esses agentes.

O aumento no consumo dessas penicilinas em hospitais já foi descrito por vários autores. Estudos europeus revelaram que, entre as penicilinas, as que ganharam mais destaque foram aquelas combinadas com inibidores da betalactamase. Nesse contexto, ganha destaque a associação de amoxicilina + ácido clavulânico, sendo o medicamento mais consumido entre as penicilinas, apresentando tendência crescente de uso no período estudado (GARCIA et al., 1997; MÜLLER-PEBODY, 2004; BOLUFER; MONTERO, 2004; KERN et al., 2005). De forma similar aos dados encontrados no presente estudo, Müller-Pebody e colaboradores (2004) verificaram que as combinações de penicilinas com inibidores da betalactamase tiveram um aumento de 414% num período de três anos. No Brasil, Castro e colaboradores (2002) também apontaram para um significativo aumento de uso da amoxicilina associada a inibidor enzimático.

Sugere-se que o considerável aumento observado no consumo de amoxicilina + ácido clavulânico de uso oral e de ampicilina + sulbactam de uso parenteral seja devido à utilização destes fármacos em substituição a amoxicilina e ampicilina, cujo uso se constatou ter diminuído. Ao analisar as taxas de sensibilidade bacteriana da instituição, observou-se que a ampicilina foi testada para os microrganismos *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Morganella morgani* e *Proteus mirabilis*, sendo

que todos apresentaram baixa sensibilidade durante todo o período. Entretanto, a amoxicilina foi testada apenas para *Klebsiella pneumoniae*, nos anos de 2005 e 2006, sendo que a taxa de sensibilidade desse microrganismo para a amoxicilina foi de 100%.

Os bacilos gram negativos são, na atualidade, amplamente resistentes aos antimicrobianos tradicionalmente ativos, tais como as sulfonamidas, a ampicilina e a amoxicilina, as cefalosporinas de primeira geração e os aminoglicosídeos. Tal resistência é observada tanto em ambiente hospitalar como na comunidade. Contudo, o padrão de resistência/sensibilidade dos bacilos gram-negativos é muito variável de país para país, de hospital para hospital, o que exige o reconhecimento da sensibilidade local desses microrganismos para a condução mais segura da terapêutica das infecções por eles causadas (HSUEH; CHEN; LUH, 2005; TAVARES, 2006). No entanto, um aumento na utilização dessas penicilinas, associadas a inibidores da betalactamase, também deve ser visto com cautela, considerando a possibilidade de indução de resistência bacteriana com esses agentes. Estudo realizado em um hospital universitário de Taiwan identificou que a taxa de *Escherichia coli* resistente a cefotaxima e ciprofloxacino e *Pseudomonas aeruginosa* resistente a meropeném foi significativamente correlacionada com o aumento de consumo das combinações de penicilinas com inibidores da betalactamase, entre outros betalactâmicos (HSUEH; CHEN; LUH, 2005).

Tabela 4 - Consumo de penicilinas com inibidores de  $\beta$  - lactamase no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

PENICILINAS COM INIBIDORES DE $\beta$ - LACTAMASES	Consumo em DDD/100 leitos/dia							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	MÉDIA
Amoxicilina + ácido clavulânico (oral)	1,22	1,19	1,71	2,68	4,22	4,50	6,40	3,13
Amoxicilina + ácido clavulânico (parenteral)	0,08	0,08	0,11	0,55	1,03	0,85	1,27	0,56
Amoxicilina + sulbactam (parenteral)	-	-	-	0,04	0,54	0,01	0,00	0,14
Ampicilina + sulbactam (parenteral)	1,21	3,30	4,52	7,07	5,72	5,47	8,01	5,04
Piperacilina + tazobactam (parenteral)	0,16	0,30	0,22	0,67	0,54	0,37	0,96	0,45
<b>TOTAL</b>	<b>2,67</b>	<b>6,06</b>	<b>6,56</b>	<b>11,00</b>	<b>12,04</b>	<b>11,20</b>	<b>16,64</b>	<b>9,45</b>

### 6.2.1.2 Cefalosporinas

As cefalosporinas constituem um grupo de grande importância em ambiente hospitalar, tendo representado nesse estudo 25% do consumo global dos antimicrobianos, conforme foi apresentado na figura 2. Este valor corresponde à média de 17,92 DDD/100 leitos/dia (tabela 5), no qual se observa um forte crescimento em 2006. Percebe-se ao, se analisar esses dados, que as cefalosporinas de primeira e de terceira geração foram as mais utilizadas, sendo estas responsáveis por 85,4% do total consumido da classe.

Em outros países, as cefalosporinas também se destacam entre os antimicrobianos. Na Espanha, por exemplo, em estudo realizado num conjunto de 27 hospitais, os autores relataram que as cefalosporinas foram responsáveis por 19% do total dos antimicrobianos (GARCIA et al., 1997). Na Dinamarca, estudo em 55

hospitais, apontou a utilização de 12,5% destes agentes (MÜLLER-PEBODY et al., 2004).

O consumo das cefalosporinas notavelmente alto em comparação aos outros antimicrobianos também foi apontado em estudo realizado na França, no período de 1995 a 2001, por Alfandari e colaboradores (2007), no qual os autores ressaltaram que o uso desses agentes naquele país estava entre os mais altos de toda a Europa, apresentando um consumo total que incluiu apenas cinco representantes do grupo, uma média de 48,5 DDD/100 leitos/dia.

Estes agentes não estão listados freqüentemente como fármacos de primeira escolha para infecções específicas conhecidas, mas são atrativos por causa da ampla cobertura antimicrobiana e relativa baixa toxicidade. As cefalosporinas são antibióticos  $\beta$  - lactâmicos com amplo espectro de ação, ativos contra bactérias gram positivas e gram negativas e relativamente pouco tóxicos. São bactericidas, agindo na síntese da parede bacteriana de maneira semelhante às penicilinas. As cefalosporinas estão classificadas por gerações, com base na atividade bacteriana e características farmacocinéticas e farmacodinâmicas e não necessariamente em relação à cronologia de comercialização (REESE; BETTS, 1996; BARROS et al., 2001a ; PETRI JR, 2006a). Embora a classificação por gerações seja contestada por alguns autores (AKTORIES et al., 2005; PETRI JR, 2006a), optou-se por seguir essa classificação para facilitar a análise e discussão da classe.

A tabela 5 apresenta o consumo das cefalosporinas agrupadas por gerações. Neste nível de análise, destacam-se as cefalosporinas de terceira geração (46,5%), o maior consumo do grupo, com média de 8,33 DDD/100 leitos/dia, apresentando uma tendência crescente de consumo. Em seguida, as cefalosporinas de primeira geração apontam um consumo médio de 6,97 DDD/100 leitos/dia (39%), o segundo



grupo mais consumido, apesar de se mostrar em declínio ao longo do período. A quarta geração ocupou o terceiro lugar mais consumido (11%), com média de 2,04 DDD/100 leitos/dia, porém com uma tendência fortemente crescente, e, por último, as cefalosporinas de segunda geração, com pouca variação, apresentaram 0,66 DDD/100 leitos/dia, o que representou 4% do consumo no grupo.

Tabela 5 - Consumo de cefalosporinas, por gerações no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

CEFALOSPORINAS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							Média
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
1ª GERAÇÃO	8,41	8,06	7,17	6,91	5,64	5,24	7,36	6,97
2ª GERAÇÃO	0,68	0,76	0,48	0,56	0,68	0,77	0,74	0,66
3ª GERAÇÃO	8,05	9,00	8,52	8,36	7,02	6,82	10,54	8,33
4ª GERAÇÃO	0,34	0,65	0,75	1,94	2,22	3,40	4,98	2,04
<b>Total</b>	<b>17,48</b>	<b>18,47</b>	<b>16,93</b>	<b>17,77</b>	<b>15,57</b>	<b>16,23</b>	<b>23,63</b>	<b>17,92</b>

Esses resultados não foram similares aos encontrados por outros autores. Fernández e colaboradores (1996) verificaram, num conjunto de vinte e seis hospitais na Espanha, que as cefalosporinas de segunda geração foram as mais utilizadas (9,68 DDD/100 leitos/dia), seguidas das cefalosporinas de terceira geração (5,83 DDD/100 leitos/dia) e, por último, as cefalosporinas de primeira geração (0,42 DDD/100 leitos/dia). Garcia e colaboradores (1997) revelaram uma utilização similar entre as cefalosporinas de segunda e terceira geração (45 e 47%, respectivamente), enquanto as de primeira geração ficaram em torno de 5%. Em estudo realizado no Brasil por Castro e colaboradores (2002), verificou-se que as cefalosporinas de primeira geração foram as mais utilizadas (8,78 DDD/100 leitos/dia). Porém, cabe

ressaltar que o consumo dessas cefalosporinas, naquele hospital, foi superior às de segunda e terceira geração, sendo esta diferença atribuída pelos autores ao efetivo controle de uso desses fármacos na instituição.

### Cefalosporinas de primeira geração

As cefalosporinas de primeira geração são muito ativas contra cocos gram-positivos e têm atividade moderada contra *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *K. pneumoniae* adquiridos na comunidade. Não têm atividade contra *H. influenzae* e não agem contra estafilococos resistentes à oxacilina, pneumococos resistentes à penicilina, *Enterococcus* spp e anaeróbios. Os fármacos desse grupo são cefalotina, cefazolina, cefalexina e cefadroxila (TAVARES, 2006; BARROS et al., 2001a).

No período em análise, as cefalosporinas de primeira geração utilizadas no HU/UFSC foram a cefalotina e a cefazolina de uso parenteral e a cefalexina de uso oral.

Tabela 6 - Consumo de cefalosporinas, de primeira geração, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

CEFALOSPORINAS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	MÉDIA
<b>1ª GERAÇÃO</b>								
Cefalexina	2,16	2,50	2,23	1,99	1,25	1,34	1,98	1,92
Cefalotina	2,76	2,55	1,49	0,83	0,41	0,40	0,40	1,26
Cefazolina	3,49	3,00	3,45	4,09	3,98	3,50	4,99	3,78
<b>TOTAL</b>	<b>8,41</b>	<b>8,06</b>	<b>7,17</b>	<b>6,91</b>	<b>5,64</b>	<b>5,24</b>	<b>7,36</b>	<b>6,97</b>

A tabela 6 mostra que entre as cefalosporinas de primeira geração destacou-se a utilização predominante da cefazolina. Este foi o fármaco mais utilizado no grupo (54%); contudo, a variação apresentada de 3,49 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 4,99, no ano 2006, não foi significativa (gradiente 0,2108;  $P= 0,066$ ; IC= -0,0197 a 0.4413). No entanto, a cefalotina, de menor utilização, com apenas 18% em relação ao grupo, apresentou uma diminuição estatisticamente significativa, passando de 2,76 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 0,40, no ano 2006 (gradiente -0,4463;  $P= 0,002$ ; IC= -0,6405 a -0,2521).

A cefalotina e a cefazolina são as cefalosporinas mais antigas e ainda as mais ativas contra cocos aeróbios gram-positivos (exceto enterococo). São úteis nas infecções de pele, partes moles, faringite estreptocócica e também no tratamento de infecções do trato urinário não complicadas, principalmente durante a gravidez (FUCHS, 2004b; PETRI JR, 2006a). Ambas cefalosporinas de primeira geração têm praticamente as mesmas indicações. Geralmente reserva-se a cefazolina para profilaxia cirúrgica, já que há apenas a formulação para via parenteral e tem meia-vida mais prolongada, o que possibilita sua administração em dose única ou repetida a cada três horas. Mantém-se o uso de cefalotina para as infecções já instaladas, pois possibilita a troca de terapia intravenosa para oral quando o paciente já obteve melhora clínica, mas ainda necessita prolongar a antibioticoterapia. A cefalotina também não é recomendada para profilaxia cirúrgica, por ter meia-vida mais curta e necessitar ser repetida a cada uma ou duas horas, o que aumenta o custo (TAVARES, 2006).

Os dados apresentados na tabela 6 apontam para uma significativa diminuição do uso da cefalotina. Essa variação pode estar relacionada à maior conscientização por parte dos prescritores sobre as vantagens da cefazolina,

levando à redução no uso da cefalotina. Cabe ressaltar que a soma do consumo desses dois fármacos diminuiu ao longo do período (6,25 para 5,04 DDD/100 leitos/dia), o que não permitiu estabelecer uma relação entre o perfil de utilização destes fármacos com o provável uso em antibioticoprofilaxia cirúrgica, tendo em vista que o número de procedimentos cirúrgicos realizados no período aumentou de 2.541, em 2000, para 2.833, no ano de 2006 (11%). Esses dados podem indicar a utilização de outros fármacos para antibioticoprofilaxia cirúrgica ou pode ter ocorrido maior conscientização, por parte do corpo clínico, sobre a eficácia destes fármacos quando usados em dose única, ou ainda, a diminuição do uso de antibioticoprofilaxia cirúrgica, com conseqüente redução do número de doses prescritas ao longo deste período.

A cefalexina, único fármaco deste grupo disponível para uso oral, não apresentou variação significativa, oscilando de 2,16 DDD/100 leitos/dia, no ano de 2000, para 1,98, em 2006 (gradiente -0,1387;  $P= 0,116$ ; IC= -0,3266 a 0,0490).

### **Cefalosporinas de segunda geração**

Essas cefalosporinas exibem uma atividade ligeiramente aumentada contra microrganismos gram negativos, quando comparada com os fármacos de primeira geração, mas são menos ativas do que os agentes de terceira geração. Os fármacos desse grupo são cefoxitina, cefuroxima e cefaclor (BARROS et al., 2001a).

No estudo, os fármacos disponíveis são a cefoxitina parenteral e a cefuroxima de uso oral e parenteral. A tabela 7 mostra que o consumo das cefalosporinas de segunda geração foi bastante reduzido e não apresentou variação estatisticamente

significante (média de 0,66 DDD/100 leitos/dia), representando 3,7% em relação ao total das cefalosporinas. A média de utilização da cefoxitina foi de 0,17 DDD/100 leitos/dia (gradiente -0,0073;  $P= 0,319$ ; IC= -0.0243 a 0.0093) e da cefuroxima oral e parenteral foi de 0,52 DDD/100 leitos/dia (gradiente 0,0215;  $P= 0,849$ ; IC= -0,045 a 0,0881).

Tabela 7 - Consumo de cefalosporinas, de segunda geração no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

CEFALOSPORINAS 2ª GERAÇÃO	Consumo em DDD/100 leitos/dia							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	MÉDIA
Cefoxitina	0,19	0,23	0,14	0,17	0,12	0,16	0,18	0,17
Cefuroxima (parenteral)	0,17	0,30	0,16	0,25	0,23	0,25	0,29	0,23
Cefuroxima (oral)	0,32	0,23	0,18	0,15	0,33	0,37	0,28	0,29
<b>TOTAL</b>	<b>0,68</b>	<b>0,76</b>	<b>0,48</b>	<b>0,57</b>	<b>0,68</b>	<b>0,78</b>	<b>0,75</b>	<b>0,67</b>

A cefuroxima é uma cefalosporina de amplo espectro de ação, com alguma estabilidade em relação às  $\beta$  - lactamases produzidas por bacilos gram negativos. É apresentada sob a forma de sal sódico, solúvel em água, para administração por via parenteral. Posteriormente, foi desenvolvido o derivado acetil-cefuroxima, que é absorvido por via oral (TAVARES, 2006). Apresenta atividade contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, incluindo as cepas produtoras de  $\beta$ - lactamases. Seu espectro antimicrobiano, associado à comodidade da absorção oral, transformou-a em atraente alternativa para algumas infecções. A cefoxitina tem por característica principal o seu amplo espectro de ação, devido à resistência à inativação por  $\beta$  - lactamases produzidas por germes gram positivos e gram negativos. Pela sua

atividade contra anaeróbios e gram-negativos, é eficaz no tratamento de infecções intra-abdominais, infecções pélvicas e ginecológicas, infecção em pé diabético, infecções mistas por anaeróbios e aeróbios de tecidos moles e também é utilizada na profilaxia de cirurgias colorretais e úlcera de decúbito infectada. É o fármaco desse grupo conhecido por ter maior atividade sobre *Bacterioides fragilis*; porém, por induzir betactamases e haver crescentes relatos de resistência bacteriana, relegaram-na para segundo plano na terapia anti-infecciosa (FUCHS, 2004b).

Estudo realizado na Espanha por Fernández e colaboradores (1996) verificou que a cefuroxima ocupou o quarto lugar entre os antimicrobianos mais consumidos (4,80 DDD/100 leitos/dia). Garcia e colaboradores (1997) revelaram que o consumo da cefuroxima foi de 3% do total consumido entre os antimicrobianos. Entretanto, no estudo realizado por Kern e colaboradores (2005) em 42 hospitais, na Alemanha, detectou-se que a cefuroxima foi o segundo antimicrobiano mais utilizado.

### **Cefalosporinas de terceira geração**

As cefalosporinas de terceira geração são mais potentes contra bacilos gram-negativos e têm atividade antimicrobiana superior contra *S. pneumoniae* (incluindo aqueles com sensibilidade intermediária às penicilinas), *S. pyogenes* e outros estreptococos. No Brasil, só estão disponíveis cefalosporinas de terceira geração na apresentação parenteral, que são ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima. Com exceção da ceftazidima, apresentam atividade moderada contra *S. aureus* sensível à oxacilina; contudo, somente a ceftazidima tem atividade contra *P. aeruginosa* (BARROS et al., 2001a). Alguns autores classificam a ceftazidima no mesmo grupo

da cefepima, aqui tratada como representante de quarta geração (AKTORIES et al., 2005).

Podem ser utilizadas no tratamento de uma variedade de infecções por bacilos gram negativos suscetíveis, adquiridas no ambiente hospitalar, como as infecções de feridas cirúrgicas, pneumonias e infecções complicadas do trato urinário. A cefotaxima e a ceftriaxona podem ser usadas no tratamento de meningites por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*. Pela sua boa penetração no sistema nervoso central e sua atividade contra *P. aeruginosa*, a ceftazidima é uma excelente opção para o tratamento de meningites por este agente (BARROS et al., 2001a).

A cefotaxima, a ceftazidima e a ceftriaxona estão disponíveis no hospital em estudo, e os dados de consumo destas estão apresentados na tabela 8. A ceftriaxona destacou-se pelo seu consumo elevado com média de 6,25 DDD/100 leitos/dia, correspondendo a 75% do total do grupo. Apresentou, no ano de 2000, o total de 5,36 DDD/100 leitos/dia e aumentou progressivamente, até o ano de 2006, para 9,11 DDD/100 leitos/dia; porém, esse aumento não foi estatisticamente significativo (gradiente 0,3869;  $P= 0,104$ ; IC= -0,1137 a 0,8876). A cefotaxima teve menor representatividade no grupo, com média de 0,65 DDD/100 leitos/dia, e também não apresentou variação significativa (gradiente -0,1142;  $P= 0,076$ ; IC= -0,2460 a 0,0176), No entanto, a ceftazidima, com média de 1,41 DDD/100 leitos/dia, representando 17% do consumo em relação ao grupo, apresentou uma tendência decrescente estatisticamente significativa (gradiente -0,2241;  $P= 0,005$ ; IC= -0,3434 a -0,1047).

Tabela 8 - Consumo de cefalosporinas, de terceira geração, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

<b>CEFALOSPORINAS 3ª GERAÇÃO</b>	<b>Consumo em DDD/100 leitos/dia</b>							
	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>MÉDIA</b>
Cefotaxima	0,64	1,29	0,87	0,74	0,38	0,28	0,41	0,65
Ceftazidima	2,05	1,79	1,81	1,56	1,12	0,56	1,02	1,41
Ceftriaxona	5,36	5,92	5,85	6,06	5,52	5,98	9,11	6,25
<b>TOTAL</b>	<b>8,05</b>	<b>9,00</b>	<b>8,53</b>	<b>8,36</b>	<b>7,02</b>	<b>6,82</b>	<b>10,54</b>	<b>8,33</b>

O consumo da ceftriaxona foi bastante superior aos resultados encontrados por outros autores. Garcia e colaboradores (1997) relataram que a ceftriaxona foi responsável por 25% do consumo total das cefalosporinas, com média de 3,67 DDD/100 leitos/dia, e a cefotaxima teve maior representatividade no grupo (14,24%), se comparado a essa pesquisa, com média de 2,09 DDD/100 leitos/dia. Bolufer e Montero (2004) relataram diminuição da utilização de cefalosporinas de terceira geração pela possível utilização de outros antimicrobianos de amplo espectro. No Brasil, Castro e colaboradores (2002) registraram uma média de 5,49 DDD/100 leitos/dia para as cefalosporinas de terceira geração. Entretanto, na França, o consumo da ceftriaxona foi substancialmente maior em comparação a esses dados, sendo, em média, de 23,98 DDD/100 leitos/dia, de modo a ser considerado o fármaco que registrou maior crescimento no período (ALFANDARI et al., 2007). Alguns autores referem que a ceftriaxona é o fármaco mais utilizado entre as cefalosporinas de terceira geração, em virtude da meia-vida longa, o que permite a sua administração uma a duas vezes ao dia (Suárez et al., 2006).



Deve-se enfatizar que as cefalosporinas de terceira geração são indutoras de betalactamase e sua utilização deve ser cautelosa. Estudo realizado em um hospital universitário em São Paulo, no Brasil, revelou que o uso aumentado das cefalosporinas de terceira geração foi correlacionado ao aumento de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamases de espectro estendido (ESBLs) resistentes a cefalosporinas (GALES et al., 1997). Em estudo mais recente, realizado no mesmo hospital, Jukemura e colaboradores (2007) avaliaram o impacto de mudanças em padrões de prescrições para tratamentos empíricos de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva e constataram uma significativa diminuição da incidência de *Klebsiella pneumoniae* ( $P= 0,004$ ). Na França, Rogues e colaboradores (2007) avaliaram a relação entre o consumo de antimicrobianos e a incidência de resistência bacteriana em quarenta e sete hospitais e detectaram que, para *Pseudomonas aeruginosa*, a incidência de resistência à ceftazidima foi maior nos hospitais com alto consumo desse agente.

### **Cefalosporinas de quarta geração**

As cefalosporinas de quarta geração apresentam espectro similar aos de cefalosporinas de terceira geração, diferindo pela apresentação de maior atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e enterobacteriáceas. Caracterizam-se por apresentarem potente atividade contra bactérias gram negativas, notável estabilidade em relação às  $\beta$ -lactamases e por preservarem atividade antimicrobiana contra estafilococos. Dois agentes do grupo foram lançados no Brasil,

a cefpiroma e a cefepima, mas somente a segunda está atualmente disponível no país (TAVARES, 2006; PETRI JR, 2006a; FUCHS, 2004b).

A cefepima é uma cefalosporina que se revela ativa contra enterobactérias, *Pseudomonas* e bactérias gram positivas. Pela sua atividade antipseudomonas, tem sido utilizada em pneumonias hospitalares, infecções do trato urinário graves e meningites por bacilos gram-negativos. Tem atividade contra estafilococos sensíveis à oxacilina e também faz parte do esquema empírico usado nos pacientes granulopênicos febris (TAVARES, 2006).

No HU/UFSC, a cefpiroma fez parte da relação de medicamentos até 2002; porém, não foi possível encontrar o registro de consumo desse fármaco. A cefepima foi utilizada de forma fortemente crescente ao longo do período. Conforme mostra a tabela 9, apresentou, no ano de 2000, 0,34 DDD/100 leitos/dia, que evoluiu, com aumento estatisticamente significativo, para 4,99 DDD/100 leitos/dia em 2006 (gradiente 0,0997;  $P= 0,001$ ; IC= 0,4865 a 0,9992).

Tabela 9 - Consumo de cefalosporinas, de quarta geração, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

CEFALOSPORINA 4ª GERAÇÃO	Consumo em DDD/100 leitos/dia							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	MÉDIA
CEFEPIMA	0,34	0,65	0,75	1,94	2,22	3,40	4,99	2,04

Estudo recente, realizado na França por Alfandari e colaboradores (2007), identificou num conjunto de 139 hospitais, um largo consumo desse agente (9,93 DDD/100 leitos/dia), destacando um significativo crescimento ( $P=0,0013$ ). Na

Europa, estudo realizado por Vander Stichele e colaboradores (2006) avaliou o uso de antimicrobianos em 15 países e revelou que a Bélgica foi o país de maior proporção de uso das cefalosporinas de quarta-geração (19%).

Segundo Tavares (2006), a atividade antimicrobiana da cefepima contra bacilos gram-negativos é semelhante à da ceftazidima. Uma análise do consumo das cefalosporinas de terceira geração (tabela 8) permite verificar que ocorreu uma redução significativa no uso da ceftazidima. Supõe-se, portanto, que essa diminuição possivelmente possa estar relacionada com o significativo crescimento verificado no uso da cefepima ao longo do período. Sugere-se, também, uma possível relação com o perfil de resistência bacteriana às cefalosporinas de terceira geração, levando à utilização da cefepima como segunda escolha para o tratamento de infecções hospitalares.

A correlação entre a resistência bacteriana e o uso das cefalosporinas tem sido relatado na literatura. No estudo realizado por Hsueh, Chen e Luh (2005), demonstrou-se uma associação positiva entre o aumento do uso de cefalosporinas, como a cefotaxima e a cefepima e a prevalência de resistência bacteriana por bactérias gram-negativas causadoras de infecção hospitalar.

#### *6.2.1.3 Carbapenêmicos*

É uma classe de compostos intimamente relacionados, que apresentam anel  $\beta$  - lactâmico, mas que diferem quimicamente das penicilinas e cefalosporinas. Apresentam excelente atividade contra a maioria das bactérias gram positivas, bacilos gram negativos e anaeróbios em geral e são estáveis com relação à maioria

das  $\beta$  - lactamases. Não agem contra estafilococos resistentes à oxacilina; no entanto, são considerados os  $\beta$  - lactâmicos de maior espectro de atividade antimicrobiana. Seu uso, segundo diversos autores (BARROS et al., 2001b; FUCHS, 2004b; TAVARES, 2006), deve ser reservado para o tratamento de infecções graves por germes multirresistentes. Atualmente o imipeném, o meropeném e o ertapeném são os carbapenêmicos disponíveis na prática clínica em EUA, Europa e Brasil. Em relação às propriedades farmacológicas, não são absorvidos por via oral e devem ser administrados por via intravenosa ou intramuscular (BARROS et al., 2001b; TAVARES, 2006).

O imipeném é um antimicrobiano  $\beta$  - lactâmico sintético, que se mantém estável em soluções e em estado sólido. Exerce ação bactericida sobre as bactérias sensíveis, por inibir a síntese da parede celular dos microrganismos, provocando sua lise osmótica. A ação da cilastatina, associada ao imipenem, é bloquear a enzima deidropeptidase I, que degrada o fármaco em sua passagem pelos rins, inativando-o. A cilastatina sódica tem estrutura química similar à do imipeném e, associada a este, age como um inibidor competitivo seletivo e reversível da deidropeptidase I, levando a um aumento do nível sérico deste antimicrobiano e diminuindo a sua toxicidade renal. O meropeném apresenta o mesmo espectro de ação do imipeném contra bacilos gram negativos e anaeróbios. Entretanto, tem maior potência contra bacilos gram negativos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa*. O ertapeném é um novo carbapenêmico, que apresenta propriedades antimicrobianas similares às do imipeném, mostrando potência contra bactérias gram positivas, hemófilos e enterobactérias. Tem por vantagem a meia-vida sérica prolongada, mantendo longa ação em dose única diária por via parenteral (CHAMBERS, 2006; TAVARES, 2006). Tanto o meropeném quanto o ertapeném, têm excelente estabilidade em relação à

ação de deidropeptidases renais, não necessitando de inibidores dessa enzima para atingir níveis séricos apropriados (BARROS et al., 2001b; TAVARES, 2006).

Dentro desse grupo, o imipeném e o meropeném são os fármacos padronizados no hospital. São fármacos de alto custo e considerados de uso restrito. São utilizados indistintamente de acordo com a disponibilidade no hospital, visto serem submetidos à concorrência e adquiridos de acordo com a oferta de menor preço. A análise dos resultados apresentados na tabela 10 mostra que o meropeném / imipeném tiveram uma pequena representatividade em relação ao consumo global dos antimicrobianos (2,22%), média de 1,57 DDD/100 leitos/dia; entretanto, destaca-se uma evolução crescente, estatisticamente significativa, de 0,60 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 2,90, em 2006, o que representou aproximadamente 380% de aumento de consumo (gradiente 0,2854;  $P= 0,017$ ; IC= 0,0779 a 0,4929).

Tabela 10 - Consumo de carbapenêmicos no HU/UFSC, expresso em DDD/ 100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

CARBAPENÊMICOS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							Média
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
MEROPENÉM/ IMIPENÉM	0,60	0,99	1,43	1,88	1,78	1,39	2,90	1,57

Esses dados foram relativamente similares aos encontrados por Castro e colaboradores (2002) no sul do Brasil, onde se verificou que os carbapenêmicos foram utilizados em média de 1,39 DDD/100 leitos/dia num período de seis anos, destacando um significativo aumento de consumo do meropeném. Entretanto, esses dados foram superiores, em comparação a hospitais de outros países da Europa. Na

Dinamarca, Müller-Pebody e colaboradores (2004) identificaram um consumo de 0,37 DDD/100 leitos/dia. Liem e colaboradores (2005) relataram que, em 59 hospitais, o consumo dos carbapenêmicos variou entre 0,43 e 0,46 DDD/100 leitos/dia. Nesse contexto, chama a atenção os dados observados na presente pesquisa, ressaltando a tendência crescente em comparação com os demais hospitais, apesar de ser um fármaco de uso restrito nessa instituição.

Cabe salientar que os carbapenêmicos, por serem fármacos de amplo espectro e com penetração na maioria dos sítios de infecção, podem ser utilizados no tratamento de infecções em que exista uma forte suspeita de microbiota aeróbia e anaeróbia ou infecções causadas por microrganismos multirresistentes; porém, não devem ser empregados corriqueiramente em infecções para as quais existam outras alternativas, para se evitar indução de resistência bacteriana (BARROS et al., 2001b; FUCHS, 2004b).

A relação entre o uso de carbapenêmicos e a incidência de resistência bacteriana é discutida na literatura por alguns autores (GUPTA et al., 2006; KAUL et al., 2007). No Japão, estudo realizado por Fujimura e colaboradores (2007) foi avaliada a associação entre o uso de carbapenêmicos e a incidência de *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao imipeném. Os autores verificaram que o uso de somente um agente carbapenêmico, no caso o imipeném, pode ter sido um dos fatores contribuintes para a alta taxa detectada de resistência a *P. aeruginosa* observada em um grupo de hospitais.

Uma investigação de freqüência e padrões de resistência de patógenos em vários hospitais no Brasil revelou que *Pseudomonas aeruginosa* foi o segundo microrganismo gram-negativo mais comum entre 500 isolados avaliados (13,3%). Este patógeno apresentou altas taxas de resistência para a maioria dos agentes

antimicrobianos testados, sendo o meropeném o mais ativo, com uma taxa 74,4% de suscetibilidade (SADER et al., 2001).

Ao analisar o perfil de sensibilidade bacteriana da instituição, percebe-se que ocorreu um aumento da resistência bacteriana, mais particularmente de *Pseudomonas* spp, ao imipeném. De acordo com os dados fornecidos pela CCIH, as taxas de sensibilidade de *Pseudomonas* spp em isolados provenientes de infecções hospitalares diminuíram no período, sendo que, no ano de 2000, foi de 100%, passando para 95,2% em 2001; 77,2% em 2002; 77,2% em 2003 e 67,7% em 2004. Nos anos de 2005 e 2006, registram-se as taxas de sensibilidade de *Pseudomonas aeruginosa* de 50% e 51,39%, respectivamente. A diminuição verificada no perfil de sensibilidade bacteriana em relação aos carbapenêmicos deve ser analisada de modo criterioso, tendo em vista a possibilidade de estar relacionada ao perfil de uso desses antimicrobianos na instituição.

#### 6.2.1.4 Monobactâmicos

Estes fármacos foram descobertos em 1981 e são caracterizados por um anel monocíclico em sua estrutura. Têm ação bactericida e atuam como as penicilinas e cefalosporinas, interferindo com a síntese da parede bacteriana. Apresentam atividade predominante contra bacilos gram-negativos aeróbios e têm sido utilizados como alternativa aos aminoglicosídeos, por apresentarem espectro semelhante, mas com menor toxicidade. Um aspecto importante desses agentes é a possibilidade de uso em pacientes alérgicos a outros  $\beta$  - lactâmicos, devido a suas diferentes

propriedades antigênicas. No Brasil, o fármaco disponível é o aztreonam (MACHADO, 2001; TAVARES, 2006).

O aztreonam não é absorvido por via oral e pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa. Tem boa distribuição tecidual e penetra na maior parte dos tecidos e líquidos orgânicos, incluindo ossos, próstata, pulmão, secreção traqueal, sistema nervoso central e trato gastrointestinal; contudo, a inatividade contra bactérias gram-positivas e anaeróbios determinou que seu uso não se difundisse (FUCHS, 2004b; TAVARES, 2006). Estudo realizado recentemente detectou reduzido uso deste agente em vários hospitais da França, apresentando uma média de 0,17 DDD/100 leitos/dia (ALFANDARI et al., 2007).

No hospital em estudo, este fármaco foi padronizado no ano de 2006, quando apresentou um consumo de 0,0044 DDD/100 leitos/dia, conforme apresentado na tabela 11. Desse modo, considerando o pouco tempo de utilização, não foi possível descrever variações de consumo.

Tabela 11 - Consumo de aztreonam no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

<b>MONOBACTÂMICOS</b>	<b>Consumo em DDD/100 leitos/dia</b>							<b>MÉDIA</b>
	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	
<b>AZTREONAM</b>	-	-	-	-	-	-	0,0044	0,0044



### 6.2.2 Quinolonas

Esse grupo de antimicrobianos se desenvolveu a partir de modificações na estrutura do ácido nalidíxico, um dos membros mais antigos, utilizado na prática clínica por muitos anos para o tratamento de infecções do trato urinário. No início dos anos 80, com o acréscimo de um átomo de flúor, surgiram as fluoroquinolonas, tendo como principal representante o ciprofloxacino, apresentando aumento de espectro para bacilos gram-negativos e boa atividade contra alguns cocos gram-positivos; porém, pouca ação sobre *Streptococcus* sp, *Enterococcus* sp e anaeróbios. Este foi um dos principais motivos para o desenvolvimento das novas quinolonas: levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino. As bactérias anaeróbias são resistentes à maioria das quinolonas, mas alguns dos novos representantes do grupo, como o moxifloxacino, apresentam excelente atividade contra esses germes. Desse modo, são fármacos que podem ser utilizados no tratamento de muitas doenças infecciosas em nível ambulatorial ou hospitalar, apresentando, no entanto, grande potencial para abuso (BARROS et al., 2001c; PETRI JR, 2006b).

Entre os representantes da classe, os fármacos utilizados no hospital em estudo incluem ácido nalidíxico, ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino e moxifloxacino. Estes dois últimos são utilizados indistintamente, de acordo com a disponibilidade na Farmácia Hospitalar, uma vez que são adquiridos conforme a oferta de menor preço.

O fármaco de menor utilização no grupo foi o ácido nalidíxico (tabela 12), com uma média de apenas 0,006 DDD/100 leitos/dia (gradiente 0,0021;  $P= 0,137$ ; IC= -0,0009 a 0,0051). Essa pequena representatividade está de acordo com dados

encontrados na literatura, visto ser considerado por alguns autores (MACHADO, 2004; PETRI JR, 2006b) um fármaco ultrapassado por outras quinolonas, por suas limitações farmacocinéticas, espectro restrito e surgimento de resistência bacteriana. Em virtude disso, não está clara, no momento, a razão de sua permanência na relação de medicamentos padronizados do hospital.

O norfloxacino tem o espectro mais estreito entre os representantes das fluoroquinolonas, sendo pouco ativo contra microrganismos gram-positivos (MACHADO, 2004). A tabela 12 mostra que o norfloxacino teve baixo consumo, com média de 1,02 DDD/100 leitos/dia e com tendência decrescente estatisticamente significativa (gradiente -0,2286;  $P= 0,016$ ; IC= -0,3930 a -0,0641).

Tabela 12 - Consumo de quinolonas no HU/UFSC, expresso em DDD/ 100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

QUINOLONAS E FLUOROQUINOLONAS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							MÉDIA
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
ÁCIDO NALIDÍXICO	0,000	0,004	0,005	0,000	0,005	0,022	0,008	0,006
CIPROFLOXACINO	2,788	3,063	3,400	4,014	4,495	4,625	8,005	4,341
LEVOFLOXACINO OU MOXIFLOXACINO	0,696	1,012	1,880	2,226	3,668	2,903	6,033	2,631
NORFLOXACINO	1,891	1,684	1,138	0,678	0,558	0,340	0,853	1,020
<b>Total</b>	<b>5,375</b>	<b>5,763</b>	<b>6,423</b>	<b>6,918</b>	<b>8,726</b>	<b>7,889</b>	<b>14,899</b>	<b>7,8</b>

O ciprofloxacino apresenta comparativamente maior eficácia antimicrobiana, espectro mais amplo, propriedades farmacocinéticas mais favoráveis, menos efeitos adversos e menor potencial de desenvolvimento de resistência bacteriana (MACHADO, 2004).

Os dados na tabela 12 mostram que o consumo desse fármaco aumentou progressivamente, chegando, em 2006, com quase o dobro do consumo observado no ano anterior. Esse foi o medicamento mais utilizado do grupo, com uma média de 4,34 DDD/100 leitos/dia (54%) do total da classe.

Ao se analisar o consumo do ciprofloxacino em relação à via de administração (tabela 13), percebe-se ter sido a via oral a mais utilizada e manteve um coeficiente de variação que não foi significativa (gradiente 0,0731;  $P= 0,347$ ; IC= -0,1081 a 0,2543). Entretanto, a via parenteral ganhou importância no período, com significativo aumento, principalmente no ano de 2006, mesmo sendo de uso restrito no hospital (0,6299;  $P= 0,004$ ; IC= 0,3157 a 0,9442). De acordo com os dados da literatura, as quinolonas possuem propriedades farmacocinéticas que permitem o uso por via oral, até com vantagens em relação ao uso parenteral, por serem bem absorvidas pelo trato gastrointestinal superior, apresentarem biodisponibilidade superior a 50% e o pico sérico em 1 a 3 horas após a administração (BARROS et al., 2001c). Uma possível explicação para o aumento observado no consumo poderia ser a impossibilidade de administração por via oral em alguns tratamentos intensivos.

Tabela 13 - Consumo de ciprofloxacino, por via de administração, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006

CIPROFLOXACINO	Consumo em DDD/100 leitos/dia							MÉDIA
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
Oral	2,45	2,56	2,28	2,86	2,34	2,28	3,32	2,58
Parenteral	0,33	0,49	1,11	1,15	2,14	2,33	4,67	1,75
<b>TOTAL</b>	<b>2,78</b>	<b>3,05</b>	<b>3,97</b>	<b>4,01</b>	<b>4,48</b>	<b>4,61</b>	<b>7,99</b>	<b>4,41</b>

Vários estudos apontam para um largo consumo dessa classe de antimicrobianos em hospitais. Bolufer e Montero (2004) constataram que, em hospital de Portugal, as quinolonas apresentaram uma tendência claramente crescente de uso, com destaque para o levofloxacino. Na Espanha, as fluoroquinolonas se destacaram com 12% de consumo, ocupando o terceiro lugar no total de antimicrobianos, com média de 9,13 DDD/100 leitos/dia (GARCIA et al., 1997). Os dados obtidos no presente trabalho apontam no mesmo sentido. Ao se comparar estes resultados com os encontrados na literatura, percebe-se certa similaridade em relação ao consumo do ciprofloxacino; porém, observa-se que, na Espanha, o consumo geral do grupo foi superior. Outros estudos europeus também revelaram amplo uso das fluoroquinolonas, as quais apresentaram tendência crescente de uso, destacando a importante contribuição do ciprofloxacino (MÜLLER-PEBODY et al., 2004; FILIUS et al., 2005; ALFANDARI et al., 2007).

Em contrapartida, em estudo realizado em hospital universitário, no Brasil, por Castro e colaboradores (2002), constatou-se que as fluoroquinolonas não estavam, naquele período, entre os antimicrobianos mais consumidos, com valor bastante

inferior (2,55 DDD/100 leitos/dia), se comparado ao encontrado no presente estudo, o que denota a importância crescente desse grupo.

O levofloxacino e o moxifloxacino apresentam propriedades antimicrobianas similares, mostrando-se ativos contra enterobactérias, hemófilos, neissérias, moraxela, estafilococos, estreptococos, pneumococos e alguns anaeróbios e ambos são bem absorvidos por via oral. Contudo, é importante destacar que esses fármacos diferem entre si em metabolização e excreção. O levofloxacino é excretado principalmente pela urina, onde são eliminados 65% da dose administrada, na maior parte sem sofrer metabolização, necessitando, portanto, de ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal. O moxifloxacino sofre metabolização hepática, sendo eliminado pela urina e pela bile, em grande parte, sob a forma de metabólitos. Aproximadamente 20% da dose administrada são eliminados pela urina como fármaco natural, sendo desnecessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal; contudo, nos pacientes com insuficiência hepática grave, recomenda-se redução em 50% da dose (TAVARES, 2006). Nesse contexto, é importante salientar a necessidade de atenção dos prescritores para a diferença na farmacocinética desses fármacos, considerando os ajustes de dosagem a serem feitos para os pacientes portadores de insuficiência renal e hepática.

Os dados obtidos (tabela 12) apontam para um aumento no consumo do levofloxacino/moxifloxacino, destacando-se um aumento estatisticamente significativo de 0,69 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 6,03 DDD/100 leitos/dia, em 2006, representando uma variação de 773% (gradiente 0,7657;  $P= 0,008$ ; IC= 0,5522 a 1,1601).

Percebe-se notavelmente o largo consumo desses fármacos em hospitais. Na Europa, estudo realizado em quinze países revelou que, entre as quinolonas, o

ciprofloxacino foi o mais consumido, chegando a uma proporção de 50% na maioria dos países. Entretanto, em Finlândia e Bélgica, observou-se um relativo avanço do levofloxacino, representando uma fração superior a 40% (VANDER STICHELE et al., 2006). Um outro estudo realizado na Europa, nos Países Baixos, evidenciou o mau uso de quinolonas. Os autores identificaram o uso inapropriado desses agentes nas áreas de cirurgia ortopédica, urologia e neurologia, em um hospital universitário, no qual constataram que, entre os pacientes tratados, mais de 75% das terapias com quinolonas foram indevidas (ALFANDARI et al., 2007). Em um hospital universitário na China, constatou-se que o uso aumentado de fluoroquinolonas foi associado ao aumento da incidência de vários microrganismos gram-negativos resistentes, correlacionando-se inclusive, ao aumento da resistência ao ciprofloxacino (HSUEH; CHEN; LUH, 2005).

Segundo Machado (2004), algumas vantagens, especialmente farmacocinéticas, não devem respaldar o emprego abusivo e sem critério de fluoroquinolonas, mesmo porque o alto custo e a emergência crescente de resistência limitam seu uso. As infecções por microrganismos sensíveis a outros antimicrobianos não devem ser tratadas *a priori*, com fluoroquinolonas, cujo uso deve ser preservado para situações em que ocorram bactérias multirresistentes ou contra-indicações clínicas aos agentes de primeira linha.

### **6.2.3 Sulfonamidas e anti-sépticos urinários**

#### **6.2.3.1 Sulfonamidas**

As sulfonamidas foram os primeiros agentes quimioterápicos eficazes a serem utilizados por via sistêmica, para o tratamento e a prevenção de infecções

bacterianas em seres humanos. São bacteriostáticos derivados da sulfanilamida, que tem estrutura similar à do ácido para-aminobenzóico. Com o aparecimento de novos fármacos, seu uso foi diminuindo; porém, o surgimento da associação de sulfametoxazol e trimetoprima resultou em maior utilização desses medicamentos para o tratamento de algumas infecções microbianas específicas e infecções por protozoários. As sulfonamidas possuem ampla faixa de atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Entretanto, nos últimos anos, tornou-se comum o desenvolvimento de cepas resistentes, de modo que a utilização desses fármacos vem declinando. Dentre os inúmeros derivados sulfonamídicos sintetizados, os de maior interesse clínico são: sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfadoxina, sulfadiazina de prata e sulfassalazina (MACHADO et al., 2001; TAVARES, 2006; BRASIL, 2006; PETRI JR, 2006b).

Entre as sulfonamidas disponíveis no HU/UFSC, estão a sulfadiazina, de uso oral, e a associação de sulfametoxazol + trimetoprima, de uso oral e parenteral. Os dados apresentados na tabela 14 mostram que o consumo destes fármacos foi de 4,86 DDD/100 leitos/dia. A sulfadiazina foi utilizada em média de 1,20 DDD/100 leitos/dia e não apresentou variação significativa (gradiente -0,0887;  $P= 0,525$ ; IC= -0,4229 a 0,2455). A associação de sulfametoxazol + trimetoprima também foi pouco utilizada nas duas vias de administração, com uma média de 3,4 DDD/100 leitos/dia. A via parenteral demonstrou um consumo praticamente constante no período, oscilando de 1,23 a 2,68 DDD/100 leitos/dias, não representando variação significativa (gradiente 0,1269;  $P= 0,301$ ; IC= -0,1559 a 0,4098). Entretanto, na via oral, observou-se uma tendência decrescente de uso, variando de 2,92 DDD/100 leitos/dia, em 2000, para 1,19, em 2006, sendo essa diminuição estatisticamente significativa (gradiente -0,2863;  $P= 0,008$ ; IC= -0,4571 a -0,1155).

Esses dados foram similares aos encontrados por outros autores. Garcia e colaboradores (1997) constataram que o uso de sulfonamidas diminuiu de 1,83 DDD/100 leitos/dia para 1,72, em dois anos de estudo, representando aproximadamente 2% do total. Bolufer e colaboradores (2004) identificaram que o uso destes fármacos diminuiu de 1,1% para 0,3% em cinco anos de estudo. Hsueh, Chen e Luh (2005) quantificaram o uso de antimicrobianos em um hospital universitário e identificaram uma diminuição estatisticamente significativa ( $P= 0,002$ ) da associação sulfametoxazol + trimetoprima em 13 anos de estudo.

Tabela 14 - Consumo de sulfonamidas e anti-sépticos urinários no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

<b>SULFONAMIDAS E ANTISÉPTICOS URINÁRIOS</b>	<b>Consumo em DDD/100 leitos/dia</b>							
	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>MÉDIA</b>
SULFADIAZINA	1,59	0,70	0,98	2,24	1,73	0,54	0,62	1,20
SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA (Parenteral)	1,23	1,65	2,17	1,46	2,45	1,16	2,68	1,82
SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA (Oral)	2,92	1,94	1,70	1,42	1,08	0,84	1,19	1,58
NITROFURANTOÍNA	0,46	0,30	0,28	0,10	0,26	0,17	0,16	0,25
<b>TOTAL</b>	<b>6,20</b>	<b>4,59</b>	<b>5,13</b>	<b>5,22</b>	<b>5,52</b>	<b>2,71</b>	<b>4,65</b>	<b>4,86</b>

Segundo Wannmacher (2004), são mínimas as diferenças de atividade antimicrobiana entre os vários representantes do grupo, sendo sua escolha dependente das propriedades farmacocinéticas de cada um. As sulfas são escolhidas em função da duração do efeito, que é determinante de diferentes intervalos entre administrações. A sulfadiazina, por ter absorção e excreção rápidas, e a associação de sulfametoxazol + trimetoprima, de ações intermediárias, são



consideradas agentes alternativos, de maneira geral, para as infecções urinárias agudas não-complicadas, adquiridas na comunidade. Sugere-se, portanto, que a utilização desses agentes seja maior em atendimentos ambulatoriais, o que pode explicar o uso reduzido em ambiente hospitalar.

#### 6.2.3.2 *Anti-sépticos urinários*

Esses fármacos têm estruturas químicas diferentes, mas apresentam características comuns, como a de alcançarem altos níveis urinários (em contraposição aos séricos), eliminação renal predominantemente em forma ativa, baixa resistência induzida, mesmo em uso prolongado, utilização oral e atividade contra muitas espécies microbianas. São usualmente denominados de anti-sépticos urinários, por serem alternativas de tratamento em infecções urinárias agudas e terapia supressiva de infecções urinárias recorrentes. Não podem ser usados em infecções sistêmicas, por não atingirem níveis plasmáticos eficazes em doses seguras. Os ácidos nalidíxico, pipemídico e oxolínico, que são quinolonas, e o ácido mandélico, além de metenamina, trimetoprima e nitrofurantoína, são os fármacos representantes desse grupo (WANNMACHER, 2004; BRASIL, 2006).

Entre estes, os fármacos disponíveis nesse hospital são: a nitrofurantoína, o ácido nalidíxico (descrito no grupo das quinolonas) e a trimetoprima (descrita no grupo das sulfonamidas, disponível somente em associação com o sulfametoxazol).

A nitrofurantoína é um composto sintético utilizado desde 1953. É eficaz contra *E. coli*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Enterococcus faecalis* e é ativa contra a maioria das bactérias isoladas de pacientes

com infecção urinária. Entretanto, apresenta efeitos adversos importantes, como fibrose pulmonar, pneumonite, febre e erupções cutâneas. Também causa hepatotoxicidade, intolerância gastrointestinal, anemia e neuropatia periférica (WANNMACHER, 2004).

A tabela 14 mostra que a sua utilização foi bastante reduzida (0,25 DDD/100 leitos/dia) e vem diminuindo significativamente ao longo do período (gradiente -0,0412;  $P= 0,045$ ; IC= -0,0812 a -0,0013). Supõe-se que a redução observada na utilização da nitrofurantoína seja em função da existência de fármacos mais efetivos e seguros para essas infecções.

#### **6.2.4 Aminoglicosídeos**

Os aminoglicosídeos são ativos principalmente contra bacilos gram-negativos, com ação bactericida sobre os microrganismos sensíveis, por interferir em sua síntese protéica. Não são absorvíveis por via oral e apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas comuns (TAVARES, 2006).

Apesar de serem fármacos importantes e amplamente utilizados, a grave toxicidade destes constitui uma das principais limitações à sua utilidade. O mesmo espectro de toxicidade é compartilhado por todos os membros do grupo, sendo a nefrotoxicidade e a ototoxicidade as mais importantes. Os principais fármacos dessa classe são: estreptomicina, gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina e neomicina (MACHADO et al., 2001; TAVARES, 2006; CHAMBERS, 2006).

Entre os representantes desse grupo, neomicina, gentamicina e amicacina são os fármacos utilizados no hospital em estudo. A tobramicina de uso injetável fez

parte da relação de medicamentos até o ano 2002; porém, não foi encontrado registro de uso deste fármaco, o que possivelmente deve ter justificado a sua exclusão da lista de medicamentos padronizados naquele ano. A tabela 15 apresenta os resultados referentes a esse grupo.

A neomicina é útil principalmente no preparo do cólon para cirurgia ou para reduzir a população bacteriana intestinal em pacientes com encefalopatia hepática (MACHADO et al., 2001; CHAMBERS, 2006; TAVARES, 2006). Percebe-se que esse fármaco teve pouca utilização (6%) em relação aos demais representantes do grupo, não apresentando variação significativa no período (gradiente 0,0021;  $P=0,924$ ; IC= -0,0536 a 0,0579).

A gentamicina foi o fármaco mais utilizado (52%), em média 1,52 DDD/100 leitos/dia. Contudo, pode-se observar que a sua utilização reduziu significativamente, passando de 2,88, em 2000, para 1,06 DDD/100 leitos/dia, em 2006 (gradiente -0,2699;  $P=0,012$ ; IC= -0,4493 a -0,0905). Em contrapartida, a amicacina apresentou aumento de consumo de 0,44, em 2000, para 1,36 DDD/100 leitos/dia, em 2006; porém, esse crescimento não foi significativo estatisticamente (gradiente 0,0355;  $P=0,717$ ; IC= -0,2023 a 0,2734).

Tabela 15 - Consumo de aminoglicosídeos no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

AMINOGLICOSÍDEOS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							MÉDIA
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
AMICACINA	0,44	1,42	1,69	1,66	1,02	0,88	1,36	1,21
GENTAMICINA	2,88	1,86	1,34	1,46	1,12	0,95	1,06	1,52
NEOMICINA	0,34	0,04	0,06	0,21	0,15	0,20	0,23	0,17
<b>Total</b>	<b>3,66</b>	<b>3,32</b>	<b>3,09</b>	<b>3,33</b>	<b>2,29</b>	<b>2,03</b>	<b>2,65</b>	<b>2,91</b>

Cabe enfatizar que a gentamicina é um agente importante no tratamento de muitas infecções graves por bacilos gram-negativos. É considerado o aminoglicosídeo de primeira escolha, em virtude de seu baixo custo e de sua atividade confiável contra todos os aeróbios gram-negativos, exceto os mais resistentes, cujo aparecimento em hospitais tornou-se um grave problema. (MACHADO, 2004; CHAMBERS, 2006; SIMONSEN et al., 2003).

Ao analisar os dados do perfil de sensibilidade bacteriana da instituição, observa-se uma diminuição das taxas de suscetibilidade para a gentamicina, principalmente entre os anos de 2004 e 2005, dos microrganismos *Escherichia coli* (71,1% a 67,57%, respectivamente) e *Enterobacter* spp (48,1% a 35,56%, respectivamente). Segundo Chambers (2006), a amicacina é o aminoglicosídeo de segunda escolha, devendo ser reservada para os casos de resistência a outros membros do grupo. Seu espectro de atividade antimicrobiana é o maior do grupo e, em virtude de sua resistência às enzimas responsáveis pela inativação de

aminoglicosídeos, desempenha papel importante nos hospitais onde prevalecem microrganismos resistentes. Nesse contexto, sugere-se que a significativa diminuição no uso da gentamicina seja devido ao aumento da resistência bacteriana na instituição, o que possivelmente esteja levando à utilização de outros agentes como segunda escolha.

### **6.2.5 Antifúngicos**

Os principais antifúngicos atualmente disponíveis são classificados em agentes sistêmicos e tópicos. Entre os sistêmicos estão: anfotericina B, caspofungina, cetoconazol, fluconazol, itraconazol e voriconazol. Os tópicos são: clotrimazol, cetoconazol, isoconazol, miconazol, oxiconazol, tioconazol e nistatina (MACHADO, 2004; TAVARES, 2006; BRASIL, 2006).

Os fármacos desse grupo padronizados no hospital em estudo são: anfotericina B, cetoconazol (apenas de uso oral) e fluconazol, que foi introduzido no hospital a partir de 2002, estando disponível para uso oral e parenteral. A análise revela que esta foi a 5ª classe terapêutica de maior consumo no período (figura 2), correspondendo a 5,75% do total de antimicrobianos.

A anfotericina B é o fármaco de maior espectro e de escolha na maioria das infecções fúngicas graves. Seu espectro de ação inclui fungos patogênicos e oportunistas, mas não é efetiva nas dermatofitoses superficiais (MACHADO, 2004). Percebe-se que seu consumo no hospital foi baixo (tabela 16) e sofreu oscilações que não foram significantes (gradiente 0,0520;  $P= 0,616$ ; IC= -0.1981 a 0.3021).

Tabela 16 - Consumo de antifúngicos no HU/UFSC, expresso em DDD/ 100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

ANTIFÚNGICOS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	MÉDIA
ANFOTERICINA B	1,012	1,067	1,350	2,183	0,862	0,968	1,739	1,31
CETOCONAZOL	3,821	2,620	1,700	1,694	1,895	0,845	0,703	1,90
FLUCONAZOL	-	-	0,003	0,025	0,552	2,431	2,978	0,85
<b>Total</b>	<b>4,833</b>	<b>3,687</b>	<b>3,053</b>	<b>3,902</b>	<b>3,309</b>	<b>4,244</b>	<b>5,420</b>	<b>4,06</b>

Nesse grupo, o cetoconazol foi o mais utilizado; entretanto, seu uso diminuiu significativamente após a inclusão do fluconazol (gradiente -0,4545;  $P= 0,003$ ; IC= -0,6788 a -0,2302). O cetoconazol é útil no tratamento de diversas micoses, como candidíase superficial resistente a tratamento tópico, blastomicose, entre outras. Porém, o fluconazol o tem substituído na maioria dos casos, por ser mais eficaz e menos tóxico. O fluconazol apresenta espectro de ação similar ao do cetoconazol, mas pode ser ativo em infecções que não respondem ao cetoconazol. Tem boa absorção oral, meia-vida longa e está disponível para administração intravenosa. É útil na profilaxia de infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea e para reduzir episódios de candidíase oral em pacientes infectados com HIV (vírus da imunodeficiência adquirida) (MACHADO, 2004; FLUCONAZOLE, 2008).

Percebe-se no presente estudo que, após a sua introdução no hospital, em 2002, o fluconazol vem adquirindo cada vez mais representatividade no grupo, passando de 0,003 DDD/100 leitos/dia, em 2002, para 2,97, em 2006 (tabela 16), evoluindo no período com aumento estatisticamente significativo (gradiente 0,5098;

$P= 0,037$ ;  $IC= 0,1455$  a  $0,8740$ ). Em hospitais da França, o fluconazol também parece ganhar destaque em comparação aos demais representantes do grupo. Alfandari e colaboradores (2007) verificaram um alto consumo do fluconazol (9,58 DDD/100 leitos/dia) em relação à anfotericina lipossomal (0,51) e a anfotericina B complexo lipídico (0,45).

Tabela 17 - Consumo de fluconazol, de acordo com a via de administração, expresso em DDD/100 leitos/dia, no HU/UFSC, no período de 2000 a 2006.

FLUCONAZOL	Consumo em DDD/100 leitos/dia							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	MÉDIA
FLUCONAZOL (Oral)	-	-	0,003	0,0007	0,5316	1,4840	1,5667	0,71
FLUCONAZOL (Parenteral)	-	-	0,000	0,0236	0,0196	0,9472	1,4112	0,48
<b>TOTAL</b>	-	-	<b>0,003</b>	<b>0,025</b>	<b>0,552</b>	<b>2,431</b>	<b>2,978</b>	<b>1,19</b>

Na tabela 17, pode-se observar uma pequena diferença na utilização do fluconazol de uso oral em relação à via parenteral, sendo que a via oral foi mais utilizada, com 0,71 DDD/100 leitos/dia, em comparação com a parenteral, com 0,48 DDD/100 leitos/dia. Diante desse contexto, supõe-se que o significativo aumento verificado no uso do fluconazol, em relação a uma diminuição do cetoconazol, possivelmente esteja relacionado a uma maior frequência de prescrições do primeiro, devido às suas vantagens farmacocinéticas e pela disponibilidade para administração por via parenteral.

### 6.2.6 Nitroimidazólicos

Neste grupo, o principal representante é o metronidazol, que foi sintetizado no final da década de 50 e utilizado principalmente como antiprotozoário (*Trichomonas* spp, *Giardia* spp e *Entamoeba* spp). Na década de 60, descobriu-se sua utilidade também contra germes anaeróbios, a ponto de se tornar um dos anaerobicidas de maior uso em ambiente hospitalar. Pode ser utilizado por via oral ou intravenosa e apresenta atividade contra quase todos os anaeróbios e contra *Helicobacter pylori* (MACHADO et al., 2001; TAVARES, 2006).

Ao analisar a tabela 18, percebe-se que o metronidazol foi relativamente pouco utilizado (3,50 DDD/100 leitos/dia), se manteve estável durante os anos e não apresentou variação significativa (gradiente 0,1092;  $P= 0,91$ ; IC= -0,2246 a 0,4431). É possível verificar uma relativa diferença em relação às vias de administração oral e parenteral, sendo que a parenteral foi mais utilizada, com média de 3,20 DDD/100 leitos /dia, em comparação à via oral, com 0,74 DDD/100 leitos/dia.

Tabela 18 - Consumo de nitroimidazólicos no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/ dia, no período de 2000 a 2006.

NITROIMIDAZÓLICOS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							MÉDIA
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
METRONIDAZOL (Oral)	0,38	0,85	0,77	0,56	0,55	0,75	1,31	0,74
METRONIDAZOL (Parenteral)	3,00	2,93	2,37	2,52	2,61	2,44	3,51	3,20
<b>Total</b>	<b>3,38</b>	<b>3,78</b>	<b>3,14</b>	<b>3,08</b>	<b>3,16</b>	<b>3,19</b>	<b>4,82</b>	<b>3,50</b>



Estes dados não foram similares aos encontrados por outros autores. Estudo realizado na Espanha, em 1994, por Fernández e colaboradores (1996), verificou um consumo médio de 1,95 DDD/100 leitos/dia para os nitroimidazólicos. Müller-Pebody e colaboradores (2004) verificaram resultados semelhantes na Dinamarca, variando de 1,38 a 1,89 DDD/100 leitos/dia. Bolufer e Montero (2004) também observaram pequena representatividade desse fármaco no consumo global de antimicrobianos (0,4%), enquanto, no presente estudo, o metronidazol obteve uma média de 3,50 DDD/100 leitos/dia, o que representou 5% no total dos antimicrobianos. Nesse contexto, observa-se que, apesar de não ter apresentado variação significativa, o uso de metronidazol no hospital em estudo parece ser relativamente maior, em comparação a outros hospitais.

### **6.2.7 Lincosamidas**

A clindamicina e a lincomicina são dois antimicrobianos da classe dos lincosamídeos, que possuem atividade contra germes gram-positivos e anaeróbios. Por ter maior espectro e melhor absorção intestinal, a clindamicina é muito mais utilizada do que a lincomicina. Constitui alternativa às penicilinas em infecções por gram-positivos e é especialmente útil nas infecções por *Bacterioides fragilis*. Para essas infecções, é quase tão eficaz quanto o metronidazol, que é considerado o fármaco de primeira escolha (BEHAR, 2004).

A clindamicina é o fármaco representante do grupo disponível no hospital. Percebe-se, ao observar a tabela 19, que a clindamicina foi pouco utilizada em comparação às demais classes de antimicrobianos, com média de 2,90 DDD/100

leitos/dia, o que representou 4,1% do consumo global. Porém, destaca-se que o uso desse fármaco evoluiu com uma tendência crescente durante os anos, passando de 1,49, em 2000, para 4,86 DDD/100 leitos/dia, em 2006, o que representou um significativo aumento de 226% no período (gradiente 0,4355;  $P= 0,012$ ; IC= 0,1438 a 0,7272).

Estes resultados foram superiores aos encontrados por Fernández e colaboradores (1996) em hospitais da Espanha, no qual se identificou que as lincosamidas foram utilizadas em média de 1,80 DDD/100 leitos/dia durante um ano de monitoramento. No entanto, no Brasil, Castro e colaboradores (2002) relataram maior utilização das lincosamidas em comparação ao presente estudo, apresentando uma média de 3,25 DDD/100 leitos/dia.

Tabela 19 - Consumo de lincosamidas no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

LINCOSAMÍDEOS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							MÉDIA
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
CLINDAMICINA	1,49	2,14	2,29	3,58	3,07	2,85	4,86	2,90

### 6.2.8 Glicopeptídeos

A vancomicina e a teicoplanina são os fármacos que abrangem essa classe e têm atividade sobre *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes (MRSA), sua principal e quase exclusiva indicação. Empregados basicamente em infecções por

cocos gram-positivos multirresistentes, os glicopeptídeos vêm tendo um consumo cada vez maior devido ao aumento da prevalência de *Staphylococcus* spp resistentes à oxacilina, *Enterococcus* spp resistentes à ampicilina e, mais recentemente, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a betalactâmicos, macrolídeos, cotrimoxazol e cloranfenicol. Esse aumento de consumo se refletiu no surgimento de espécies de *Enterococcus*, especialmente *Enterococcus faecium* resistentes, e de *S. aureus* com sensibilidade reduzida (FUCHS, 2004c; BARROS et al., 2001d). Os resultados de um estudo realizado em hospital universitário no Brasil apontam para um crescimento da resistência à vancomicina naquele hospital. Os autores avaliaram a incidência de *Enterococcus* resistentes à vancomicina no período de 2000 a 2002 e observaram um aumento da resistência de 9,5% no ano de 2000, passando a 14,7% em 2001 e 15,8% em 2002, ressaltando a importância de evitar a utilização exagerada desses fármacos (FURTADO et al., 2005).

No hospital em estudo, apenas a vancomicina está disponível. A tabela 20 mostra que este agente apresentou uma média de 1,6 DDD/100 leitos/dia, registrando os maiores consumos no ano de 2004 (2,61 DDD/100 leitos/dia) e 2006 (2,28 DDD/100 leitos/dia); porém, essa variação não foi significativa (gradiente 0,1729;  $P= 0,154$ ; IC= -0,0919 a 0,4378).

Tabela 20 - Consumo de glicopeptídeos no HU/UFSC, expresso em DDD/ 100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

GLICOPEPTÍDEOS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							MÉDIA
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
VANCOMICINA	1,17	1,11	1,13	1,67	2,61	1,15	2,28	1,6

No estudo realizado por Castro e colaboradores (2002), os autores verificaram um consumo de glicopeptídeos de 3,73 DDD/100 leitos/dia, o que é superior ao resultado encontrado nesse hospital.

Estudos realizados em hospitais da Alemanha relatam resultados conflitantes. With e colaboradores (2004) verificaram um alto consumo dos glicopeptídeos, no qual a média encontrada foi de 26,4 DDD/100 leitos/dia. Em outro estudo, realizado por Kern e colaboradores (2004), para comparação do uso de glicopeptídeos entre oito hospitais universitários, identificou-se que a média de consumo destes fármacos variou entre 1,3 a 8,8 DDD/100 leitos/dia, em serviços de clínica médica, e entre 0,7 a 1,8 DDD/100 leitos/dia, em serviços de clínica cirúrgica. Nesse conjunto de hospitais, somente um deles mostrou uso menor que 1,5 DDD/100 leitos/dia em clínica médica, no qual os autores associaram essa diminuição do consumo ao ativo programa de controle de antimicrobianos existente no hospital. Nesse contexto, percebe-se similaridade desse resultado em comparação aos encontrados no presente estudo (1,6 DDD/100 leitos/dia), o que pode sugerir que o trabalho de restrição de uso deste fármaco no hospital em estudo esteja sendo efetivo e contribuindo para uma redução do consumo.

### **6.2.9 Macrolídeos**

Entre os representantes desse grupo, a eritromicina, a claritromicina e a azitromicina, que foi introduzida em 2003, são os fármacos utilizados no hospital. Estes fármacos possuem baixa toxicidade, boa absorção oral e atividade contra microrganismos resistentes a outros antimicrobianos. A azitromicina e a

claritromicina, que são macrolídeos mais novos, apresentam vantagens, quando comparados à eritromicina, como posologia mais cômoda, melhor tolerância gastrointestinal e melhor distribuição nos tecidos, com maior espectro de ação (BARROS et al., 2001e; TAVARES, 2006).

A tabela 21 mostra que a claritromicina foi a mais utilizada, com média de 0,44 DDD/100 leitos/dia (57%) em relação ao grupo (gradiente 0,0730;  $P= 0,138$ ; IC= -0,0332 a 0,1794). Entretanto, a azitromicina, que foi introduzida em 2003, evoluiu crescentemente no período e apresentou significativo aumento no uso, de 0,13 a 0,40 DDD/100 leitos/dia (gradiente 0,0685;  $P= 0,007$ ; IC= 0,0284 a 0,1086).

A eritromicina também ganhou destaque pelo aumento significativo de consumo (gradiente 0,0523;  $P= 0,002$ ; IC= 0,0289 a 0,0756), apesar de não ter sido a mais utilizada.

Tabela 21 - Consumo de macrolídeos no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

MACROLÍDEOS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							MÉDIA
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
AZITROMICINA	-	-	-	0,00	0,13	0,29	0,40	0,20
CLARITROMICINA	0,18	0,34	0,59	0,38	0,33	0,33	0,96	0,44
ERITROMICINA	0,00	0,09	0,17	0,25	0,29	0,24	0,35	0,22
<b>Total</b>	<b>0,18</b>	<b>0,43</b>	<b>0,76</b>	<b>0,63</b>	<b>0,75</b>	<b>0,86</b>	<b>1,71</b>	<b>0,76</b>

Os dados encontrados na literatura apontam para uma maior utilização desse grupo de antimicrobianos. Garcia e colaboradores (1997) relataram um consumo de

3,86 a 4,18 DDD/100 leitos/dia em dois anos de estudo, verificado em hospitais da Espanha. Liem e colaboradores (2005) revelaram uma variação de 1,9 a 2,7 DDD/100 leitos/dia num período de seis anos em hospitais da Europa. Esse conjunto de dados parece indicar que, no hospital em estudo, houve uma menor utilização dessa classe de antimicrobianos, durante o período avaliado.

Ao analisar os dados na tabela 21, percebe-se que a azitromicina cresceu no grupo, mesmo tendo sido introduzida no ano de 2003. Diante desse aumento, cabe enfatizar algumas diferenças entre os fármacos. A claritromicina é um antibiótico semi-sintético derivado da eritromicina, com atividade contra estreptococos, estafilococos, pneumococos, entre outros microrganismos (TAVARES, 2006). Há relatos de que a claritromicina é mais ativa do que a eritromicina e a azitromicina contra algumas micobactérias, incluindo *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium leprae*. A farmacocinética da claritromicina não é linear e é dose - dependente, sendo que altas doses podem produzir aumentos desproporcionais no pico de concentrações do fármaco. A meia-vida de eliminação da claritromicina é de 5 a 7 horas (SWEETMANN, 2007). A azitromicina foi introduzida para uso clínico em 1986 e diferencia-se da eritromicina por seu espectro de ação mais amplo, capaz de agir também contra microrganismos gram-negativos, e por sua farmacocinética mais favorável e melhor tolerância. Sua meia-vida sérica é de 12 a 20 horas, enquanto, nos tecidos, mantém-se por até 60 horas, o que permite sua utilização em dose única diária (TAVARES, 2006).

Considerando o exposto, diante das vantagens em relação ao uso da azitromicina, particularmente quanto à meia-vida mais prolongada, o que oferece maior comodidade de administração, supõe-se que esta seja uma das justificativas

para o significativo aumento observado na utilização desta, em comparação à claritromicina.

### 6.2.10 Outros antimicrobianos

Tendo em vista o consumo pouco expressivo, optou-se por sintetizar a discussão das demais classes de antimicrobianos em um único tópico, conforme apresentado na tabela 22.

Tabela 22 - Consumo dos antimicrobianos que obtiveram pouca representatividade no consumo global, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, no período de 2000 a 2006.

OUTROS ANTIMICROBIANOS	Consumo em DDD/100 leitos/dia							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	MÉDIA
<b>TETRACICLINAS:</b> DOXICICLINA	0,32	0,27	0,21	0,44	0,52	0,24	0,24	0,32
<b>ANTIVIRAIS:</b> ACICLOVIR (oral e parenteral)	0,13	0,1	0,18	0,31	0,1	0,19	0,28	0,21
<b>ANFENICÓIS:</b> CLORANFENICOL( oral e parenteral)*	0,13	0,07	0,1	0,13	0,07	0,04	0,02	0,08
<b>POLIMIXINAS:</b> POLIMIXINA B	-	-	-	-	-	-	0,01	0,01
<b>OXAZOLIDINONAS:</b> LINEZOLIDA	-	-	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Total</b>	<b>0,58</b>	<b>0,44</b>	<b>0,49</b>	<b>0,88</b>	<b>0,69</b>	<b>0,47</b>	<b>0,55</b>	<b>0,62</b>

\*Dados discriminados por via de administração na tabela 23.

As **tetraciclinas**, por apresentarem amplo espectro de ação e facilidade de administração por via oral, foram amplamente utilizadas em todos os países, o que conduziu ao desenvolvimento de resistência bacteriana (FUCHS, 2004d). Para superar o problema da resistência às tetraciclinas, foram desenvolvidas novas substâncias, tendo a minociclina como fármaco de base e, posteriormente, aparecendo as glicilciclinas, novos derivados semi-sintéticos (FUCHS, 2004d; TAVARES, 2006). A eficácia antimicrobiana desses derivados é similar, mas pode haver discreta superioridade dos representantes mais lipofílicos, como a minociclina e a doxiciclina (FUCHS, 2004d).

No presente estudo, o fármaco disponível é a doxiciclina. A tabela 23 mostra que seu consumo foi bastante reduzido ao longo do período, sem variações significantes, tendo uma média de 0,32 DDD/100 leitos/dia (gradiente -0,0003;  $P=0,989$ ; IC= -0,0622 a 0,0615).

Esses dados foram similares aos encontrados em outros estudos, que também revelaram consumo reduzido deste fármaco (CASTRO et al., 2002; WITH et al., 2004; FILIUS et al., 2005; LIEM et al., 2005), o que aponta para uma tendência similar de consumo entre esses hospitais.

Entre os **antivirais**, o aciclovir é o fármaco padronizado para uso no HU/UFSC. Disponível para uso oral e parenteral, a tabela 23 mostra que este fármaco apresentou consumo de 0,21 DDD/100 leitos/dia (gradiente 0,0219;  $P=0,415$ ; IC= -0,0122 a 0,0563).

O aciclovir é um fármaco de notável utilidade clínica no tratamento das infecções herpéticas, na varicela e no herpes zoster, apresentando alta seletividade de ação contra o vírus e baixa toxicidade para o homem (TAVARES, 2006). Há relatos, embora ocasionais, de falha terapêutica; entretanto, o surgimento de



resistência ainda não é o maior problema no tratamento de infecções por herpes simples. Contudo, a resistência é mais comum em pacientes com resposta imune suprimida, como o caso de pacientes com AIDS (ACYCLOVIR, 2008).

Já os **anfenicóis** compreendem o cloranfenicol e o tianfenicol. Estes apresentam características químicas, farmacológicas e antimicrobianas comuns. O cloranfenicol é um antibiótico de amplo espectro de atividade, abrangendo germes gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios. A restrição de seu uso decorre do risco de toxicidade hematológica, principalmente indução de aplasia de medula. O tianfenicol é um análogo do cloranfenicol e tem espectro de atividade semelhante, mostrando-se em particular bastante ativo contra *Gardnerella vaginalis* e *Haemophilus ducreyi*; entretanto, parece não induzir aplasia de medula como o cloranfenicol (BARROS et al., 2001f; FUCHS, 2004d; TAVARES, 2006; THIAMPHENICOL, 2008).

Apenas o cloranfenicol está disponível para uso no hospital em estudo. A tabela 23 mostra que sua utilização foi muito reduzida, apresentando em ambas as vias de administração, oral e parenteral, uma média de 0,08 DDD/100 leitos/dia. Percebe-se, no entanto, que a apresentação parenteral (de 0,08 DDD/100 leitos/dia, em 2000, a 0,002 DDD/100 leitos/dia, em 2006) apresentou significativa tendência de diminuição (gradiente -0,0112;  $P= 0,009$ ; IC= -0,0182 a -0,0042). Já a via oral (de 0,05 DDD/100 leitos/dia a 0,001 DDD/100 leitos/dia) não apresentou variação significativa (gradiente -0,0068;  $P= 0,110$ ; IC= -0,0158 a 0,0022).

O principal representante do grupo das **polimixinas** é a polimixina B. De acordo com a literatura, esse agente era usado até a metade da década de 1960 como fármaco de escolha para o tratamento das infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. Com a introdução de novos agentes antipseudomonas, como a

ticarcilina, a ceftazidima e a gentamicina, muito menos tóxicas, a polimixina B tornou-se obsoleta. Atualmente, porém, voltou a interessar aos clínicos e cirurgiões, devido ao progressivo isolamento, sobretudo em hospitais, de microrganismos gram-negativos com resistência aos demais antimicrobianos. O espectro de ação da polimixina B inclui bactérias dos gêneros *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Vibrio* e *Pseudomonas*. Contudo, embora vários gêneros bacterianos apresentem sensibilidade à polimixina B, sua grande indicação é dirigida para as infecções por *P. aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* multirresistente (FALAGAS; KASIAKOU, 2005; TAVARES, 2006).

Observa-se na tabela 23 que a polimixina B foi padronizada em 2006, tendo sido pouco utilizada (0,01 DDD/100 leitos/dia). Desse modo, devido ao pouco de tempo de utilização, não foi possível descrever variações de consumo da polimixina B nessa instituição.

No grupo das **oxazolidinonas**, a linezolida representa o único membro atualmente comercializado dessa nova classe de antimicrobianos. É fundamentalmente ativa contra cocos gram-positivos, incluindo cepas de *Enterococcus* sp, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus coagulase-negativo* e *Streptococcus pneumoniae* resistentes a vancomicina e penicilinas. Nesse contexto, são considerados fármacos substitutivos, ainda em avaliação sobre sua real utilidade clínica. Seu uso pode ser considerado em infecções menos graves, porém com forte recomendação de reservá-la para casos não responsivos à vancomicina (PATERSON, 2006; TAVARES, 2006; FUCHS, 2004c).

Apesar de ter sido incluída na Relação de Medicamentos Padronizados desde o ano 2003, observou-se que a linezolida não foi utilizada durante o período em

estudo. Cabe ressaltar que os relatórios da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar mostram uma taxa de sensibilidade de aproximadamente 100% para a vancomicina, o que certamente justifica a sua utilização como primeira escolha terapêutica, preservando a linezolida.

### **6.3 Tendências de consumo dos agentes antimicrobianos**

A tabela 23 apresenta as tendências de consumo dos agentes antimicrobianos, de acordo com a via de administração, adotando como referência os anos de 2000 e 2006, com base na ordem decrescente do consumo em relação ao ano 2006. Esta forma de apresentação tem por objetivo evidenciar as tendências de consumo por fármaco, a fim de permitir a visibilidade do arsenal terapêutico como um todo. Considerando a discussão realizada anteriormente sobre o perfil de consumo de cada agente antimicrobiano, de acordo com as respectivas classes terapêuticas, a análise dos dados aqui apresentados está centrada apenas em destacar a variação entre os antimicrobianos, enfatizando aqueles que são de uso restrito, bem como destacar os agentes mais consumidos no ano de 2006.

Ao analisar os dados apresentados na tabela 23, percebe-se que os cinco fármacos mais consumidos ao final do período foram a ceftriaxona, as associações de ampicilina + sulbactam (parenteral) e amoxicilina + clavulanato de potássio (oral), cefepima e cefazolina.

Tabela 23 - Consumo de antimicrobianos nos anos de 2000 e 2006, no HU/UFSC, expresso em DDD/100 leitos/dia, em ordem decrescente de uso no ano de 2006.

ANTIMICROBIANOS	Via de Administração	Ano 2000 DDD/100 leitos/dia	Ano 2006 DDD/100 leitos/dia	Coefficiente de Variação (Gradiente)	Valor de P
CEFTRIAXONA	PAR	5,363	9,115	0,3869	<i>P</i> > 0,05
AMPICILINA + SULBACTAM	PAR	1,209	8,010	0,9197	<i>P</i> < 0,05
AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO	OR	1,220	6,408	0,8769	<i>P</i> < 0,05
CEFEPIMA	PAR	0,339	4,989	0,0997	<i>P</i> < 0,05
CEFAZOLINA	PAR	3,490	4,985	0,2108	<i>P</i> > 0,05
CLINDAMICINA	PAR	1,496	4,860	0,4355	<i>P</i> < 0,05
CIPROFLOXACINO	PAR	0,335	4,678	0,6299	<i>P</i> < 0,05
BENZILPENICILINA POTÁSSICA	PAR	6,151	4,027	-0,4524	<i>P</i> < 0,05
OXACILINA	PAR	1,359	3,734	0,2376	<i>P</i> > 0,05
METRONIDAZOL	PAR	3,006	3,517	0,0257	<i>P</i> > 0,05
CIPROFLOXACINO	OR	2,452	3,326	0,0731	<i>P</i> > 0,05
LEVOFLOXACINO OU MOXIFLOXACINO	OR	0,221	3,041	0,3916	<i>P</i> < 0,05
LEVOFLOXACINO OU MOXIFLOXACINO	PAR	0,474	2,991	0,3741	<i>P</i> < 0,05
MEROPENÉM	PAR	0,595	2,905	0,2854	<i>P</i> < 0,05
SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	PAR	1,239	2,680	0,1269	<i>P</i> > 0,05
VANCOMICINA	PAR	1,171	2,287	0,1729	<i>P</i> > 0,05
CEFALEXINA	PAR	2,159	1,981	-0,1387	<i>P</i> > 0,05
ANFOTERICINA B	PAR	1,012	1,739	0,0520	<i>P</i> > 0,05
FLUCONAZOL	OR	-*	1,566	0,2914	<i>P</i> > 0,05
FLUCONAZOL	PAR	-*	1,411	0,2184	<i>P</i> < 0,05
AMICACINA	PAR	0,443	1,368	0,0355	<i>P</i> > 0,05
METRONIDAZOL	OR	0,382	1,314	0,0835	<i>P</i> > 0,05
AMOXICILINA + CLAVUL. DE POTÁSSIO	PAR	0,085	1,272	0,2144	<i>P</i> < 0,05
SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	OR	2,924	1,199	-0,2863	<i>P</i> < 0,05
AMOXICILINA	OR	1,587	1,135	-0,0760	<i>P</i> < 0,05
GENTAMICINA	PAR	2,887	1,060	-0,2699	<i>P</i> < 0,05
BENZILPENICILINA PROCAÍNA + POTÁSSICA	PAR	4,055	1,030	-0,4776	<i>P</i> < 0,05
CEFTAZIDIMA	PAR	2,050	1,018	-0,2241	<i>P</i> < 0,05
AMPICILINA	PAR	1,492	0,997	-0,0718	<i>P</i> > 0,05
CLARITROMICINA	PAR	0,184	0,965	0,0730	<i>P</i> > 0,05
PIPERACILINA + TAZOBACTAM	PAR	0,155	0,959	0,1021	<i>P</i> < 0,05
NORFLOXACINO	OR	1,891	0,853	-0,2286	<i>P</i> < 0,05
BENZILPENICILINA BENZATINA	PAR	1,777	0,776	-0,1636	<i>P</i> < 0,05
CETOCONAZOL	OR	3,821	0,703	-0,4545	<i>P</i> < 0,05
SULFADIAZINA	OR	1,592	0,622	-0,0887	<i>P</i> > 0,05
CEFOTAXIMA	PAR	0,637	0,407	-0,1142	<i>P</i> > 0,05
AZITROMICINA	PAR	-*	0,400	0,0685	<i>P</i> < 0,05
CEFALOTINA	PAR	2,764	0,396	-0,4463	<i>P</i> < 0,05
ERITROMICINA	OR	0,000	0,354	0,0523	<i>P</i> < 0,05
CEFUROXIMA	PAR	0,169	0,289	0,0114	<i>P</i> > 0,05
CEFUROXIMA	OR	0,321	0,278	0,0101	<i>P</i> > 0,05
DOXICICLINA	PAR	0,323	0,238	-0,0003	<i>P</i> > 0,05
NEOMICINA	OR	0,347	0,230	0,0021	<i>P</i> > 0,05
CEFOXITINA	PAR	0,191	0,178	-0,0073	<i>P</i> > 0,05
NITROFURANTOÍNA	OR	0,461	0,168	-0,0412	<i>P</i> < 0,05
ACICLOVIR	OR	0,083	0,167	0,0143	<i>P</i> > 0,05
ACICLOVIR	PAR	0,054	0,106	0,0076	<i>P</i> > 0,05
AMPICILINA	OR	0,244	0,082	-0,0243	<i>P</i> > 0,05
POLIMIXICINA B	PAR	-*	0,011	0,0011	<i>P</i> > 0,05
ÁCIDO NALIDÍXICO	OR	0,000	0,008	0,0021	<i>P</i> > 0,05
AZTREONAM	PAR	-*	0,004	0,0004	<i>P</i> > 0,05
CLORANFENICOL	OR	0,050	0,002	-0,0068	<i>P</i> > 0,05
CLORANFENICOL	PAR	0,083	0,001	-0,0112	<i>P</i> < 0,05
AMOXICILINA + SULBACTAM	PAR	0,000	0,000	0,0197	<i>P</i> > 0,05
<b>Total geral</b>	-	<b>64,351</b>	<b>96,850</b>		-

LEGENDA: OR: via oral - PAR: via parenteral.

\*OBS: Medicamento padronizado em data posterior ao ano de 2000.

Para melhor entendimento, esses dados podem ser apresentados enfatizando-se os antimicrobianos que apresentaram significativa variação de consumo no período. A figura 3 mostra que, entre os antimicrobianos que apresentaram significativo aumento de consumo, nove agentes são de uso restrito no hospital e compreendem a associação de ampicilina + sulbactam, seguida por cefepima, ciprofloxacino, levofloxacino, meropeném, fluconazol, as associações de amoxicilina + clavulanato de potássio e piperacilina + tazobactam e azitromicina, todos em apresentação para uso parenteral.

Por outro lado, alguns fármacos mostraram significativa redução de consumo; entre estes, apenas dois são de uso restrito, a gentamicina e a ceftazidima.

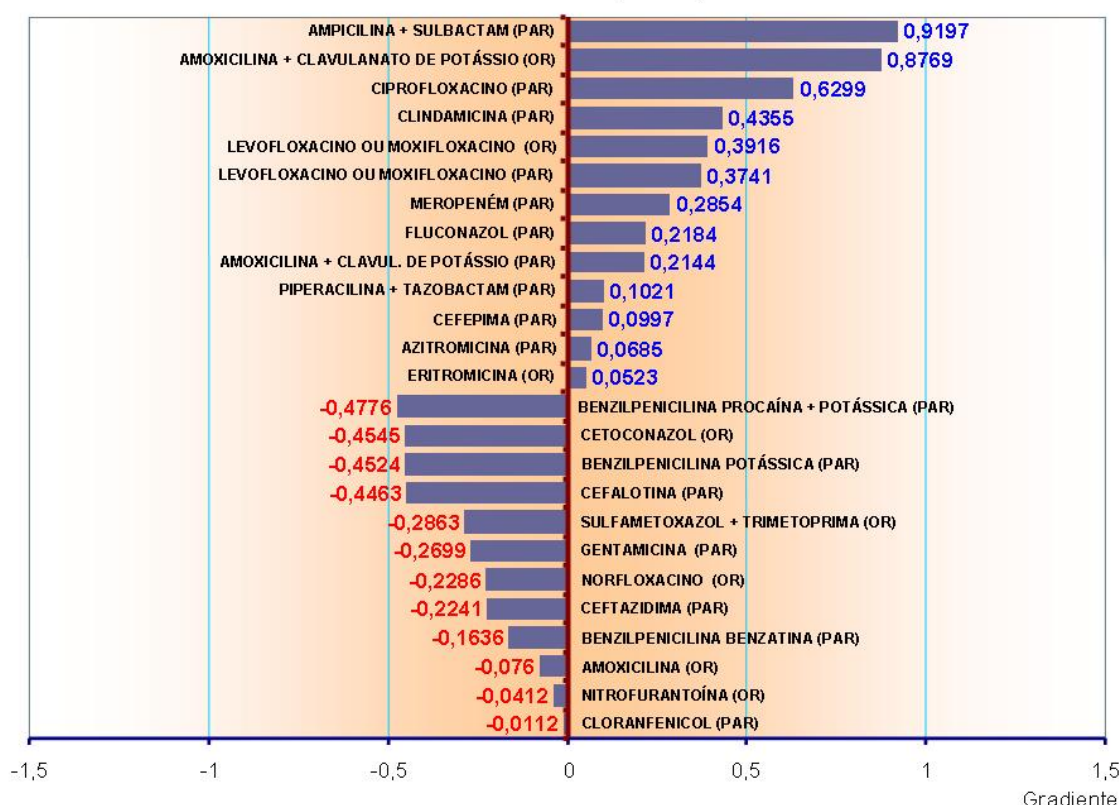


Figura 3 - Agentes antimicrobianos que apresentaram significativa variação de consumo ( $P < 0,05$ ), no HU/UFSC, nos anos de 2000 e 2006.

De forma geral, o conjunto desses dados parece demonstrar um crescimento na utilização de fármacos de amplo espectro, mesmo aqueles de uso restrito na instituição. Nesse contexto, além dos efeitos já mencionados sobre a resistência bacteriana, cabe também enfatizar o impacto econômico que possivelmente o uso aumentado desses medicamentos pode estar causando para a instituição, principalmente em relação ao aumentado consumo de medicamentos onerosos, como a cefepima e o meropeném.

## 7 CONCLUSÕES

- O presente estudo mostrou que o consumo global dos antimicrobianos no período de 2000 a 2006 foi em média de 70,58 DDD/100 leitos/dia.
- O uso de antimicrobianos aumentou progressivamente ao longo do período estudado, variando de 64,35 DDD/100 leitos/dia, em 2000, a 96,85 DDD/100 leitos/dia, em 2006, correspondendo a um aumento de 50% no consumo desses agentes no período.
- A análise revela, ainda, oscilações importantes, a saber: de 2002 a 2003, o consumo passou de 62,64 DDD/100 leitos/dia a 71,72 DDD/100 leitos/dia. Em seguida, de 2004 a 2005, apresentou uma diminuição de 70,86 DDD/100 leitos/dia a 62,92 DDD/100 leitos/dia, disparando, em 2006, para 96,85 DDD/100 leitos/dia.
- Os antimicrobianos mais consumidos corresponderam às classes terapêuticas de penicilinas (30,8%), seguidas por cefalosporinas (25,5%) e quinolonas (11,3%). Estes grupos foram responsáveis por 67% do consumo total dos antimicrobianos.
- As demais classes de antimicrobianos utilizadas foram sulfonamidas e antissépticos urinários (6,91%), antifúngicos (5,8%), nitroimidazólicos (4,9%), aminoglicosídeos (4,14%), lincosamidas (4,1%), glicopeptídeos (2,3%),

- carbapenêmicos (2,2%), macrolídeos (1,1%), tetraciclina (0,4%), antivirais (0,3%), anfenicóis (0,1%), polimixinas (0,002%) e monobactâmicos (0,001%).
- O fármaco mais consumido no período de estudo foi a ceftriaxona (6,25 DDD/100 leitos/dia), seguida por ampicilina + sulbactam (5,04 DDD/100 leitos/dia), benzilpenicilina potássica (4,14 DDD/100 leitos/dia), cefazolina (3,78 DDD/100 leitos/dia) e metronidazol de uso parenteral (3,20 DDD/100 leitos/dia).
  - Os agentes antimicrobianos que apresentaram significativo aumento de consumo no período foram a associação de ampicilina + sulbactam (1,2 a 8,0 DDD/100 leitos/dia), amoxicilina + clavulanato de potássio de uso oral (1,2 a 6,4 DDD/100 leitos/dia), cefepima (0,3 a 4,9 DDD/100 leitos/dia), clindamicina (1,4 a 4,8 DDD/100 leitos/dia), ciprofloxacino de uso parenteral (0,3 a 4,6 DDD/100 leitos/dia), levofloxacino (0,6 a 6,0 DDD/100 leitos/dia), meropeném (0,5 a 2,9 DDD/100 leitos/dia), fluconazol de uso parenteral, que foi padronizado em 2002 (0,003 a 2,9 DDD/100 leitos/dia), amoxicilina + clavulanato de potássio de uso parenteral (0,08 a 1,2 DDD/100 leitos/dia), piperacilina + sulbactam (0,1 a 0,9 DDD/100 leitos/dia), azitromicina, que foi padronizada em 2003 (0,1 a 0,4 DDD/100 leitos/dia), e eritromicina (0,0 a 0,3 DDD/100 leitos/dia). Entre estes, oito itens são de uso restrito no hospital.
  - Os antimicrobianos que apresentaram significativa redução de uso foram benzilpenicilina potássica (6,1 a 4,0 DDD/100 leitos/dia), sulfametoxazol + trimetoprima (2,9 a 1,1 DDD/100 leitos/dia), amoxicilina (1,5 a 1,1 DDD/100 leitos/dia), gentamicina (2,8 a 1,1 DDD/100 leitos/dia), benzilpenicilina



procaína + potássica (4,0 a 1,0 DDD/ 100 leitos/dia), ceftazidima (2,0 a 1,0 DDD/100 leitos/dia), norfloxacino (1,8 a 0,8 DDD/100 leitos/dia), benzilpenicilina benzatina (1,7 a 0,7 DDD/100 leitos/dia), cetoconazol (3,8 a 0,7 DDD/100 leitos/dia), cefalotina (2,7 a 0,3 DDD/100 leitos/dia), nitrofurantoína (0,4 a 0,1 DDD/100 leitos/dia) e cloranfenicol de uso parenteral (0,08 a 0,001 DDD/ 100 leitos/dia). Entre estes, dois agentes são de uso restrito no hospital.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O desenvolvimento deste estudo evidenciou o padrão de consumo dos antimicrobianos do HU/UFSC como dado de relevância para a discussão sobre a política institucional sobre o uso destes medicamentos. Tomando este estudo como ponto específico de partida para a análise sanitária da resistência bacteriana aos antimicrobianos, poder-se-á mapear a situação do HU/UFSC, tanto sobre o uso indiscriminado ou não destes medicamentos, quanto no que diz respeito à resistência microbiana.

No que tange às variações de consumo global dos antimicrobianos que ficaram evidenciadas, principalmente em relação ao aumento observado no ano de 2006, cabe chamar atenção para a influência de alguns fatores não abordados no presente trabalho. Além do possível aumento da complexidade dos procedimentos realizados no hospital e da alteração na faixa etária dos pacientes atendidos, com maior presença de pacientes portadores de maior morbidade, cabe destacar especialmente uma possível contribuição do uso ambulatorial de antimicrobianos, por pacientes atendidos na Unidade de Emergência do hospital.

Tais oscilações no consumo dos antimicrobianos remetem ainda, a questionamentos. Houve presença de surtos infecciosos? Há uso indiscriminado? Ressalta-se, portanto, a importância de se ter registros atualizados e fidedignos, condizentes com o respectivo período de utilização, a fim de permitir o monitoramento adequado das tendências de consumo desses medicamentos.

A análise mais detalhada dos dados permitiu verificar que as classes das penicilinas, cefalosporinas e quinolonas foram as mais utilizadas e que existe uma tendência a uma maior utilização de determinados fármacos de amplo espectro. Nesse contexto, a ceftriaxona se destacou por ser o fármaco de maior consumo em todos os anos do estudo.

Há de se ressaltar que alguns estudos (GALES et al., 1997; ROGUES, et al., 2007) apontam para a associação de alterações na microbiota hospitalar com o uso intensivo de cefalosporinas de terceira geração, o que sugere atenção e monitoramento de seu uso. Uma estratégia importante, nesse sentido, é a divulgação sistemática entre os prescritores sobre o perfil de sensibilidade bacteriana da instituição, como instrumento norteador nas terapias empíricas. Aqui se apresenta uma importante contribuição para estudos posteriores, pois esta pesquisa aponta para a necessidade de estabelecer uma relação entre o padrão de consumo e as taxas de infecções, bem como os efeitos no perfil de sensibilidade bacteriana do hospital.

Além da ceftriaxona, outros fármacos, inclusive alguns daqueles considerados de uso restrito, se destacaram pelo aumentado uso no período. Assim sendo, os resultados encontrados no presente estudo proporcionam uma base para a adoção de intervenções direcionadas para fármacos específicos, que apresentaram significantes tendências de aumento na utilização, servindo de referência para avaliações posteriores.

É de se salientar a importância da realização de análises sobre custos em relação ao perfil de utilização dos agentes antimicrobianos no hospital. Nesse sentido, as avaliações econômicas constituem em importante ferramenta voltada a

contribuir para a racionalização dos medicamentos, minimizando o impacto financeiro pelo uso mais eficiente dos recursos.

Certamente ficou evidenciada no corpo deste trabalho a existência de poucos trabalhos sobre o consumo de antimicrobianos em hospitais no Brasil que pudessem servir de contraponto aos resultados encontrados. Por outro lado, vários fatores podem influenciar no padrão de consumo desses medicamentos, como a prevalência das doenças, o perfil de sensibilidade bacteriana e as práticas de prescrição, os quais não foram objeto de estudo no presente trabalho e que constituem circunstâncias específicas e variam de acordo com o local, limitando a possibilidade de entendimento de variações específicas no consumo. Para facilitar a interpretação dos resultados dos estudos de consumo de antimicrobianos e definir o melhor perfil de uso desses agentes, há necessidade, portanto, do reconhecimento sobre o perfil epidemiológico circunstancial da instituição.

Embora limitada pelas dificuldades alencadas, esta pesquisa contribui para futuros estudos de análise sobre a influência desses determinantes. Além dos efeitos do padrão de consumo na resistência bacteriana, a caracterização do perfil de pacientes dessa instituição, bem como a prática de prescrições locais, são fatores de relevância nesse contexto e que podem ser abordados em posteriores pesquisas. O conjunto dessas informações certamente contribuirá para orientar a implementação de intervenções voltadas ao monitoramento contínuo desses medicamentos.

Assim sendo, este trabalho contribuiu para o estabelecimento de um diagnóstico inicial do padrão de consumo de antimicrobianos do HU/UFSC, representando um passo na direção de um melhor entendimento sobre o perfil de uso desses medicamentos neste hospital. A avaliação do consumo em séries temporais permitirá analisar, no futuro, a evolução e as tendências de utilização.

## REFERÊNCIAS

ABRAMCZYK, M. L.; RICHTMANN, R. Uso racional de antimicrobianos. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. p. 87-93.

ACYCLOVIR. In: KLASCO, R. K. (ed.) DRUGDEX® System. Greenwood Village: Thomson. Healthcare, 2008. In: KLASCO, R. K. (ed.) DRUGDEX® System. Greenwood Village: Thomson. Healthcare, 2008. Disponível em: <[https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?ND\\_CPR=Login&login.username\\_index\\_0=C7A0P4E9S&login.password\\_index\\_0=72i6n47i6w](https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?ND_CPR=Login&login.username_index_0=C7A0P4E9S&login.password_index_0=72i6n47i6w)>. Acesso em: 25/01/2008.

AKTORIES, K. et al. **Allgemeine und spezielle: pharmakologie und toxikologie**. 9. ed. München: Urban & Fischer, 2005.

ALFANDARI, S. et al. Use of 27 parenteral antimicrobial agents in north of France hospitals. **Med Mal Infect**. v. 37, n. 2, p. 103-7, Feb. 2007.

AMOXICILLIN/CLAVULANATE POTASSIUM. In: KLASCO, R. K. (ed.) DRUGDEX® System. Greenwood Village: Thomson. Healthcare, 2008. Disponível em: <[https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?ND\\_CPR=Login&login.username\\_index\\_0=C7A0P4E9S&login.password\\_index\\_0=72i6n47i6w](https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?ND_CPR=Login&login.username_index_0=C7A0P4E9S&login.password_index_0=72i6n47i6w)>. Acesso em: 10/01/2008.

AMPICILLIN SODIUM/SULBACTAM SODIUM. In: KLASCO, R. K. (ed.) DRUGDEX® System. Greenwood Village: Thomson. Healthcare, 2008. Disponível em: <[https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?ND\\_CPR=Login&login.username\\_index\\_0=C7A0P4E9S&login.password\\_index\\_0=72i6n47i6w](https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?ND_CPR=Login&login.username_index_0=C7A0P4E9S&login.password_index_0=72i6n47i6w)>. Acesso em: 10/01/2008.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Ações para controle da resistência microbiana terço diretrizes**. Brasília, Out. 2007a. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/reportagens/111007.htm>>. Acesso em: 10 Jan. 2008.

\_\_\_\_\_. **Investigação e controle de bactérias multirresistentes**. 2007b. 21p, Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/reniss/manual%20\\_controle\\_bacterias.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/reniss/manual%20_controle_bacterias.pdf)>. Acesso em: 10 Ago. 2007.

\_\_\_\_\_. **Farmacovigilância. Hospitais Sentinelas**. 2008. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/oficinas/mapa/erro\\_medica.htm](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/oficinas/mapa/erro_medica.htm)>. Acesso em: 10 Jan. 2008.

BARROS, E. et al Cefalosporinas. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001a, p.112-34.

\_\_\_\_\_. Carbapenêmicos. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001b, p.135-8.

\_\_\_\_\_. Quinolonas. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001c, p.164-77.

\_\_\_\_\_. Glicopeptídeos. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001d, p.191-4.

\_\_\_\_\_. Macrolídeos. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001e, p.151-8.

\_\_\_\_\_. Outros antimicrobianos. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001f, p.195-207.

BEHAR, P. Anaerobicidas: metronidazol, clindamicina e lincomicina. In: FUCHS, F. D.; WANMACHER, L; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 400-6.

BODÍ, M.; GARNACHO, Y. J. Pseudomonas aeruginosa: tratamiento combinado frente a monoterapia. **Med Intensiva**. v. 31, n. 2, p. 83-7, 2007.

BOLUFER, J. V. A.; MONTERO, C. T. Estudio de la utilización de antibióticos de um hospital comarcal. Años 1998-2002. *Farm Hosp (Madrid)*. v. 28, n. 6, p. 410-8, Nov-Dec 2004.

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 1998a.

\_\_\_\_\_. **Portaria nº 3.916**, de 30 de outubro de 1998. Aprovar a Política Nacional de Medicamentos, cuja íntegra consta do anexo desta Portaria. DOU; Poder Executivo, de 10 de novembro de 1998b.

\_\_\_\_\_. Departamento Nacional de Auditoria do SUS. Coordenação de Sistemas de Informação. Sistema Único de Saúde. **Consulta pública nº. 4**, de 17 de setembro de 2001. Legislação Federal, Brasília, DF, D.O. 179-E, de 18 de setembro de 2001.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais** - Rename. 4. ed. Brasília: Ed. do MS, 2006.

\_\_\_\_\_. **Portaria Nº 427**, de 26 de fevereiro de 2007. Institui o Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos, com caráter deliberativo, no âmbito do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde. DOU; Poder Executivo, Brasília, DF, 27 fev. 2007. Seção I, p. 198-199.

BRASIL. Poder Executivo. **Lei Nº 9.782**, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. DOU; Poder Executivo, de 27 de janeiro de 1999.

BRUNDTLAND, G. H. Global partnerships for health. **WHO. Drug Information**. V. 13, n. 2, p. 61-2, 1999.

CALDEIRA, L. F. **Análise do perfil de consumo de antimicrobianos em um hospital universitário do oeste do Paraná**. 2006. 90f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias - Escola Paulista de Medicina/ Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006

CASTRO, C. G. S. O. (coord.). **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2000.

CASTRO, C. G. S. O. **Estudo da utilização de medicamentos em unidade neonatal**. 1996. 194f. Dissertação. Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1996.

CASTRO, M. S., et al. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990 – 1996. **Rev. Saúde Pública**. v. 36, n. 5, p. 553-8, 2002.

CHAMBERS, H. F. Antimicrobianos: considerações gerais. In: GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2003. p. 859-76.

\_\_\_\_\_. General principles of antimicrobial therapy. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Eds.). **GOODMANN & GILMAN'S: The pharmacological basis of therapeutics**. 11<sup>th</sup> ed. Nova York (EUA): McGraw-Hill. 2006. p. 1095-111.

CLASSEN, D. C. et al. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **JAMA**. v. 277, n. 4, p. 301-6, Jan. 1997.

CROSS, A. S.; OPAL, S. M. New paradigm for the treatment of sepsis: is it time to consider combination therapy? **Ann Intern Med**. v. 138, p. 502-5, 2003.

DELLIT, T. H. et al. 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**. v. 44, n. 2, p. 159-77. 15 jan. 2007.

DEMLING, R. H.; WATERHOUSE, B. The increasing problem of wound bacterial burden and infection in acute and chronic soft-tissue wounds caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J Burns Wounds**. v. 7, p. e8, Nov. 2007.

DOMICIANO, M. A. **Estudo sobre consumo de antimicrobianos em um hospital de atenção terciária utilizando a DDD**. 2001. 38f. Dissertação. Mestrado em Farmacologia, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2001.

FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. **Clin Infect Dis**. v. 40, n. 9, p. 1333-41, May. 2005.

FERNÁNDEZ, M. C. et al. Utilización de antiinfecciosos en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud (SAS) en 1994. **Farm. Hosp.** v. 20, n. 6, p. 365-73, 1996.

FILIUS, P. M. et al. Colonization and resistance dynamics of gram-negative bacteria in patients during and after hospitalization. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 49, n. 7, p. 2879-86, Jul. 2005.

FLUCONAZOLE. In: KLASCO, R. K. (ed.) DRUGDEX(R)System. Greenwood Village: Thomson.Healthcare, 2008. Disponível em: <[https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/tr ue?ND\\_CPR=Login&login.username\\_index\\_0=C7A0P4E9S&login.password\\_index\\_0=72i6n47i6w](https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/tr ue?ND_CPR=Login&login.username_index_0=C7A0P4E9S&login.password_index_0=72i6n47i6w)>. Acesso em: 25/01/2008.

FISHMAN, N. Antimicrobial stewardship. **Am J Infect Control**. v. 34, n. 5, Suppl 1, p. S55-63, Jun. 2006.

FRENCH, G. L. Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. **Adv Drug Deliv Rev**. v. 57, n. 10, p. 1514-27, Jul. 2005.

FUCHS, F. D. Princípios gerais do uso de antimicrobianos. In: FUCHS, F. D.; WANMACHER, L; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004a. p. 342-59.

\_\_\_\_\_. Antibióticos betalactâmicos. In: FUCHS, F. D.; WANMACHER, L; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004b. p. 360-8.



\_\_\_\_\_. Glicopeptídeos, estreptograminas e oxazolidinonas. In: FUCHS, F. D.; WANMACHER, L; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004c. p. 407-10.

\_\_\_\_\_. Tetraciclinas e cloranfenicol. In: FUCHS, F. D.; WANMACHER, L; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004d. p. 373-6.

FUJIMURA, S. et al. Relationship between the usage of carbapenem antibiotics and the incidence of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **J Infect Chemother**. v. 13, n. 3, p. 147-50, Jun. 2007.

FURTADO, G. H.; Incidência de *Enterococcus* resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil. **Rev Saude Publica**. v. 39, n. 1, p. 41-6, Fev. 2005.

GALES, A. C. et al. Antimicrobial Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* Producing Extended-Spectrum beta-lactamase (ESBL) Isolated in Hospitals in Brazil. **Braz J Infect Dis**. v. 1, n. 4, p. 196-203, Aug. 1997.

GARCIA, F. J. C. et al. Utilización de antimicrobianos en los hospitales públicos de Andalucía: 1995-1996. **Farm. Hosp.** v. 21, n. 5, p. 272-82, 1997.

GAYNES, R. P. Antimicrobial use in hospitals: Managing a medical treasure. **Medscape General Medicine**. v. 9, n. 4, p. 32, 2007. Disponível em: <http://medscape.com/viewarticle/565171?src=mp>. Acesso em: 26 nov. 2007.

GEISSLER, A. et al. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. **Intensive Care Med**. v. 29, n. 1, p. 49-54, Jan. 2003.

GÓMEZ, J. et al. Influencia de la protocolización consensuada en el consume de antibióticos y resistencias bacterianas en un hospital general: estudio prospectivo 1995-2000. **Rev Esp Quimioter**. v. 16, n. 3, p. 289-94, Sep. 2003.

GREEN, T.; BEITH, A.; CHALKER, J. Drug and therapeutics committees: vehicles for improving rational drug use. *Monitor (WHO)* v. 32, p. 10-1, 2003.

GUPTA, E. et al. Emerging resistance to carbapenems in a tertiary care hospital in north India. **Indian J Med Res**. v. 124, n. 1, p. 95-8, Jul. 2006.

HEINECK, I.; FERREIRA, M. B.; SCHENKEL, E. P. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for cesarean section in a teaching hospital in Brazil. **Am J Infect Control**. v. 30, n. 6, p. 341-5, Oct. 2002.

HIDALGO, S. R.. **Análise do perfil de consumo de antimicrobianos me um hospital de ensino**. 2003. 70f. Dissertação. Mestrado em Infectologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, 2003..

HOEFLER et al. Ações que estimulam o uso racional de antimicrobianos. **Farmacoterapêutica**. Ano XI, n. 04, p.38-43, jul-ago.2006.

HOLLOWAY, Kathleen; GREEN, Terry. (Editor). **Drug and therapeutics committees: a practical guide**. Geneva (Switzerland) WHO. 2003, 155p. Disponível em: <<http://www.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s4882e/s4882e.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2006.

HSUEH, P. R.; CHEN, W. H.; LUH, K.T. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. **Int J Antimicrob Agents**. v. 26, n. 6, p. 463-72, Dec. 2005.

HUTCHINSON, J. M. et al. Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. **Can J Infect Dis**. v.15, n. 1, p. 29-35, Jan. 2004.

JANKNEGT, R. et al Antibiotic use in Dutch hospitals 1991-1996. **J Antimicrob Chemother**. v. 45, n. 2, p. 251-6, Feb. 2000.

JUKEMURA, E. M. et al. Control of multi-resistant bacteria and ventilator-associated pneumonia: is it possible with changes in antibiotics? **Braz J Infect Dis**. v. 11, n. 4, p. 418-22, Aug. 2007.

KAUL, S. et al. One year trends in the gram-negative bacterial antibiotic susceptibility patterns in a medical intensive care unit in South India. **Indian J Med Microbiol**. v. 25, n. 3, p. 230-5, Jul. 2007.

KERN, W. V. et al. Update on Glucosaminoglycan use in German University Hospitals. **Clinical and Epidemiological Study**. n. 3, p. 157-62, 2004.

\_\_\_\_\_. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in Southwestern Germany, 2001-2002. **Clinical and Epidemiological Study**. n. 5/6, p. 333-9, 2005.

LACY, C. F. et al. **Drug information handbook international: with Canadian and international drug monographs**. 13<sup>th</sup> ed. Hudson (Ohio): Lexi-Comp, Inc.; [Washington, D.C.]: APhA, ©2005.

LAING, R. et al. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. **Lancet**. v. 361, n. 9370, p. 1723-9, 17 May 2003.

LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. **Principios de epidemiologia del medicamento**. 2. ed. Barcelona: Masson; Salvat. 1993.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**. V. 279, n. 15, p. 1200-5, 15 Apr. 1998.

LE GRAND, A.; HOGERZEIL, H. V.; HAAIJER-RUSKAMP, F. M. Intervention research in rational use of drugs: a review. **Health Policy Plan**. v. 14, n. 2, p. 89-102. Jun. 1999.

LIEM, T. B. et al. Changes in antibiotic use in Dutch hospitals over a six-year period: 1997 to 2002. **Neth J Med**. v. 63, n. 9, p. 354-60, Oct. 2005.

LÓPEZ-MEDRANO, F. et al. PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. **Enferm Infecc Microbiol Clin**. v. 23, n. 4, p. 186-90, Apr. 2005.

MACHADO, A. et al. Aminoglicosídeos. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001a, p.139-50.

\_\_\_\_\_. Outros antimicrobianos. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001b, p.195-207.

\_\_\_\_\_. Sulfonamidas. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001c, p.186-90.

MACHADO, A. Monobactâmicos. In: BARROS et. al., **Antimicrobianos: consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001d, p.133-4.

MACHADO, A. R. L. Aminoglicosídeos. In: FUCHS, F.D.; WANMACHER, L; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 377-81.

\_\_\_\_\_. Antifúngicos. In: FUCHS, F.D.; WANMACHER, L; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004b. 431-49.

\_\_\_\_\_. Fluoroquinolonas. In: FUCHS, F.D.; WANMACHER, L; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004c. 382-91.

MACHADO, A.; BARROS, E.; KONKEWICZ, L. R. **Antimicrobianos em cirurgia: consulta rápida**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

MARIN, Nelly et al (org), **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MARR, J. J.; MOFFET, H. L.; KUNIN, C. M. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the infectious diseases: Society of America. **J. Infect Dis.** v. 157, p. 869-76, 1988.

MÜLLER-PEBODY, B. et al. Increase and change in pattern of hospital antimicrobial use, Denmark, 1997-2001. **J Antimicrob Chemother.** v. 54, n. 6, p. 1122-6, Dec. 2004.

OMS. Estrategia sobre medicamentos de la OMS: 2000 – 2003. **Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS.** Ginebra, n. 1, Diciembre de 2000.

\_\_\_\_\_. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. **Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS.** Ginebra, n. 5, septiembre de 2002.

\_\_\_\_\_. Avaliação da assistência farmacêutica no Brasil. Brasília: OPAS; MS. 2005. 260p.

OPAS/OMS/MS. Organização Panamericana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. Ministério da Saúde. **Avaliação da Assistência Farmacêutica no Brasil.** Brasília: OPAS/OMS/MS, 2005. 260p.

ORDOVÁS, J. P.; CLIMENTE, M.; POVEDA J. L. 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.

OTA. Office of Technology Assessment. Congress of the U.S.: For sale by the U.S. G.P.O., Supt. of Docs. **Impacts of antibiotic-resistant bacteria: Thanks to penicillin-- He will come home!** Washington, DC: OTA, 1995. 183 p. Disponível em: <<http://lccn.loc.gov/95227842>>. Acesso em: 12 Ago. 2006.

PARK, David R. Antimicrobial Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. **Respiratory Care.** v. 50, n. 7, p. 932-55, Jul. 2005.

PASSIANOTTO, M. M. **Estudo da utilização de antimicrobianos de uso restrito no hospital universitário da USP empregando doses diárias definidas (DDD).** 1999. 95f. Dissertação. Mestrado em Fármacos e Medicamentos, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1999.

PATERSON, D. L. Clinical experience with recently approved antibiotics. **Curr Opin Pharmacol.** v. 6, n. 5, p. 486-90, Oct. 2006.

PETRI JR. W. A. Penicillins, cephalosporins, and other  $\beta$ -lactam antibiotics. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Eds.). **GOODMANN &**

**GILMAN'S**: The pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. Nova York (EUA): McGraw-Hill. 2006a. p. 1127-54.

\_\_\_\_\_. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Eds.). **GOODMANN & GILMAN'S**: The pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. Nova York (EUA): McGraw-Hill. 2006b. p. 1111-25.

PFÄFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Rev Assoc Med Bras**. v. 48, n. 3, p. 237-41, Jul-Sep;2002.

PIPERACILLIN SODIUM/TAZOBACTAM SODIUM. In: KLASCO, R. K. (ed.) DRUGDEX(R)System. Greenwood Village: Thomson.Healthcare, 2008. Disponível em: <[https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/tr ue?ND\\_CPR=Login&login.username\\_index\\_0=C7A0P4E9S&login.password\\_index\\_0=72i6n47i6w](https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/tr ue?ND_CPR=Login&login.username_index_0=C7A0P4E9S&login.password_index_0=72i6n47i6w)>. Acesso em: 10/01/2008.

REESE, R. E.; BETTS, R. F. A practical approach to infectious diseases. 4<sup>th</sup> ed. London: Little, Brown and Company, 1996.

ROGUES, A. M. et al. Infection control practices and infectious complications in dermatological surgery. **J Hosp Infect**. v. 65, n. 3, p. 258-63, mar. 2007.

RONNING, M. A historical overview of the ATC/DDD methodology. ATC/DDD Classification. **WHO. Drug Information**. v. 16, n. 3, p. 233-4, 2002.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S. A.; SANTOS, A. A. M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Rev. Saúde Pública**, v. 40, n. 5, p.921-927. Out. 2006.

SADER, H. S. et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Braz J Infect Dis**. v. 5, n. 4, p. 200-14, Aug. 2001.

SBI. Sociedade Brasileira de Infectologia. Página da Internet. 2007a. Disponível em: <<http://www.sbinfecto.org.br/>> . Acesso em: 16 nov. 2007.

\_\_\_\_\_. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica. **J Bras Pneumol** São Paulo, v. 33, supl.1, S 1-S 30, 2007b.

SHLAES, D. M. et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America joint committee on the prevention of antimicrobial

resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* v. 18, n. 4, p. 275-91. Apr. 1997.

SIMONSEN, G. S. ET AL. Prevalence of resistance to ampicillin, gentamicin and vancomycin in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates from clinical specimens and use of antimicrobials in five Nordic hospitals. *J Antimicrob Chemother.* v. 51, n. 2, p. 323-31, Feb. 2003.

SUÁREZ, E.; SUÁREZ, F. L.; SUÁREZ, S. Manual de farmacología médica. Rosario (Argentina): Corpus, 2006.

SWEETMANN, S. C. (ed.) **Martindale**: The complete drug reference. 35. ed.. London: Pharmaceutical Press, 2007. [CD ROM]

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. São Paulo: Atheneu, 2006.

THIAMPHENICOL. In: KLASCO, R. K. (ed.) DRUGDEX(R)System. Greenwood Village: Thomson.Healthcare, 2008. Disponível em: <[https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/tr ue?ND\\_CPR=Login&login.username\\_index\\_0=C7A0P4E9S&login.password\\_index\\_0=72i6n47i6w](https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/tr ue?ND_CPR=Login&login.username_index_0=C7A0P4E9S&login.password_index_0=72i6n47i6w)>. Acesso em: 25/01/2008.

TÜNGER, O. et al. Evaluation of rational antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents.* v. 15, n. 2, p. 131-5, Ago. 2000.

VACCHERI, A. et al. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 6f, Jan. 2008. DOI 10.1093.

VANDER STICHELE, R. H. et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother.* v. 58, n. 1, p. 159-67, Jul. 2006.

VLAHOVIĆ-PALCEVSKI, V. et al. Antimicrobial utilization and bacterial resistance at three different hospitals. *Eur J Epidemiol.* v. 17, n. 4, p. 375-83, 2001.

\_\_\_\_\_. Benchmarking antimicrobial drug use at university hospitals in five European countries. *Clin Microbiol Infect.* v. 13, n. 3, p. 277-83. Mar. 2007.

WANNMACHER, L. Sulfas, trimetoprima-sulfametoxazol e anti-sépticos urinários. In: FUCHS, F. D.; WANMACHER, L; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 392-9.

WHO. World Health Organization. **51st World Health Assembly**: Emerging and other communicable diseases, antimicrobial resistance. Res. WHA51.17/1998). 1998. Disponível em: <[http://ftp.who.int/gb/archive/pdf\\_files/EB101/pdfangl/angr26.pdf](http://ftp.who.int/gb/archive/pdf_files/EB101/pdfangl/angr26.pdf)>. Acesso em: 10 mar. 2006.

\_\_\_\_\_. **Who global strategy for containment of antimicrobial resistance**. Geneva: WHO, 2001. Disponível em: <[http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf)>. Acesso em: 22 fev. 2007.

\_\_\_\_\_. **Report on the 12th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines**. Technical Report Series N. 914. Geneva: World Health Organization, 2002.

\_\_\_\_\_. **Introduction to drug utilization research**. Geneva (Suíça): WHO. 2003.

\_\_\_\_\_. **Medicines Strategy**: countries at the core 2004-2007. Geneva: WHO, 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s5416e/s5416e.pdf>>. Acesso em: 12 Nov. 2006.

\_\_\_\_\_. **Model Lists of Essential Medicines**. The WHO Model Lists. 15th list, Mar. 2007a. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/publications/08\\_SPANISH\\_FINAL\\_EML15.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf)>. Acesso em: 22 fev. 2008.

\_\_\_\_\_. **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**. 2007b. Oslo: WHO. Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd/>>. Acesso em: 22 fev. 2007.





**ANEXO A: Declaração de autorização da Direção Geral do Hospital  
Universitário/UFSC para a execução do Projeto de Pesquisa**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

Hospital Universitário

*Direção Geral*

**Fone: 0 XX 48 3331 9163/ Fax: 0 XX 48 3234 3014**

**DECLARAÇÃO**

Declaro para os devidos fins e efeitos legais que, objetivando atender as exigências para a obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, e como representante legal da Instituição, tomei conhecimento do projeto de pesquisa: **“Estudo do Uso de Antimicrobianos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no Período de 2000 a 2005”**, e cumprirei os termos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares, e como esta instituição tem condição para o desenvolvimento deste projeto, autorizo a sua execução nos termos propostos.

Florianópolis, 29 /...08..../...06.....

Prof. Dr. Carlos Alberto Justo da Silva  
Diretor Geral do HU/UFSC

Prof. Carlos Alberto Justo da Silva  
Diretor Geral HU/UFSC

**ANEXO B: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética – Projeto 240/2006**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS  
PARECER CONSUBSTANCIADO - PROJETO Nº 240/2006

Título do Projeto: ESTUDO DE USO ANTIMICROBIANO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA NO PERÍODO DE 2000 A 2005

Pesquisador Responsável: Eloir Paulo Schenkel

Pesquisador Principal: Zuleide Gonzaga da Silva Besen

Instituição onde se realizará: HU/ UFSC

Data de apresentação ao CEP: 30/08/2006

**Objetivo:** Descrever e analisar o padrão de consumo de antimicrobianos do Hospital Universitário da UFSC, durante o período de 2000 a 2005

Esse parecer trata do projeto de mestrado intitulado ESTUDO DE USO ANTIMICROBIANO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA NO PERÍODO DE 2000 A 2005, que deu entrada no CEP/SH em 30 de agosto de 2006, tendo como pesquisador responsável o Prof. Dr. Eloir Paulo Schenkel do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC.

De acordo com o projeto, esta pesquisa será realizada entre dezembro de 2006 a abril de 2007.

A documentação apresentada traz a folha de rosto assinado pelo pesquisador responsável, bem como assinada e carimbada pelo diretor geral do HU-UFSC, representando a instituição onde a pesquisa será realizada.

A pesquisa, que não goza de financiamento de nenhum órgão de fomento. Surge da preocupação em identificar os principais antimicrobianos que são utilizados no HU e a evolução do seu consumo no período delimitado do projeto e, posteriormente, comparar com os índices de outros países. Sua finalidade é “obter subsídios que orientem a programação de intervenções voltadas à promoção do uso racional de antimicrobianos”

A metodologia será feita através de um estudo descritivo retrospectivo, que utilizará os registros eletrônicos de medicamentos de todas as áreas de internação do HU, a partir de dados coletados nos relatórios de consumo de medicamentos fornecidos pelo Serviço de Farmácia do hospital. Esses dados serão avaliados de acordo com o sistema de classificação

da Organização Mundial da Saúde, conforme consta do Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

O projeto indica que a pesquisa será realizada no HU da UFSC, e a **amostra** do estudo será composta de Registro de Medicamentos do Hospital.

Dentre os itens que compõe a documentação, constam: folha de rosto, declaração da pesquisadora principal e do pesquisador responsável de que cumprirão os termos da resolução CNS 196/96 e suas complementares; e declaração do diretor geral do HU dando ciência de que aquela instituição está de acordo com a pesquisa e todas as exigências legais.

Considerando que os dados empíricos serão registros de Medicamentos, os pesquisadores não apresentaram TCLE

Do ponto de vista formal o projeto apresenta todos os protocolos de uma pesquisa acadêmica e, tanto o pesquisador responsável, como o principal, apresentam currículos compatíveis com o problema da pesquisa.

A investigação é pertinente e vem contribuindo para a busca de informações sobre o uso racional de medicamentos que podem trazer problemas adversos.

Pelo exposto, somos de parecer favorável.

Parecer do CEP

**aprovado**

reprovado

com pendência

retirado

- Data da Reunião: 25 de setembro de 2006



**Prof. Washington Portela de Souza**  
Coordenador em Exercício da Comissão  
de Ética Pesquisa - PRPe/UFSC.

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)