

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA

PADRÕES DE UTILIZAÇÃO DE ANTIBACTERIANOS EM TRÊS UNIDADES DE  
TERAPIA INTENSIVA DO DISTRITO FEDERAL

EDILSON FLORIANO DOS SANTOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Epidemiologia.

Brasília – Distrito Federal  
2007

EDILSON FLORIANO DOS SANTOS

PADRÕES DE UTILIZAÇÃO DE ANTIBACTERIANOS EM TRÊS UNIDADES DE  
TERAPIA INTENSIVA DO DISTRITO FEDERAL

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Liana Lauria-Pires

Banca Examinadora:

Profa. Liana Lauria-Pires – Universidade de Brasília – DF.

Profa. Celeste Aida Nogueira Silveira – Universidade de Brasília – DF.

Prof. Pedro Luiz Tauil – Universidade de Brasília – DF.

Dr. Paulo Sergio Siebra Beraldo – Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor –  
DF.

Profa. Simone Aranha Nouer – Universidade Federal do Rio de Janeiro – RJ.

Dr. Julival Fagundes Ribeiro (Suplente) – Secretaria de Estado de Saúde – DF.

Aprovada em 13 de dezembro de 2007

Brasília – Distrito Federal

2007

SANTOS, Edilson Floriano dos

Padrões de utilização de antibacterianos em três Unidades de Terapia Intensiva do Distrito Federal/Edilson Floriano dos Santos. Brasília, UnB, Faculdade de Medicina, 2007.

xiv, 169 p.

Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, 2007.

1. Agentes antibacterianos. 2. Agentes antibacterianos/utilização. 3. Unidades de terapia intensiva. 4. Epidemiologia – Tese. I. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina. II. Título.

## Verdade

A porta da verdade estava aberta,  
Mas só deixava passar  
Meia pessoa de cada vez.

Assim não era possível atingir toda a verdade,  
Porque a meia pessoa que entrava  
Só trazia o perfil de meia verdade.  
E a segunda metade  
Voltava igualmente com meio perfil.  
E os meios perfis não coincidiam.

Arreentaram a porta. Derrubaram a porta.  
Chegaram ao lugar luminoso  
Onde a verdade esplendia seus fogos.  
Era dividida em metades  
Diferentes uma da outra.

Chegou-se a discutir qual a metade mais bela.  
Nenhuma das duas era totalmente bela.  
E carecia optar. Cada um optou conforme  
Seu capricho, sua ilusão, sua miopia.

Carlos Drummond de Andrade

**Este trabalho é dedicado aos meus pais, à minha esposa, Roselaine, às minhas filhas, Clarisse e Larissa, e ao meu neto, Gabriel.**

## **Agradecimentos**

Agradeço à Professora Liana Lauria-Pires pela dedicação, apoio e incentivo durante todo o processo de realização deste trabalho.

Agradeço ao Professor Maurício Gomes Pereira por ter fomentado em mim o espírito da pesquisa científica.

Agradeço ao Dr. Antonio Emanuel Silva, zeloso clínico das doenças infecciosas, pelos ensinamentos e amizade.

Agradeço ao Dr. Júlio César de Oliveira Carneiro. A opinião precisa e sensata contribuíram de maneira fundamental para engrandecer este trabalho.

Agradeço aos diretores dos hospitais envolvidos na pesquisa, Dr. Osmar Vieira, Dr. Jorge Pitanga e Emmanuel Cícero, pela presteza com que permitiram o nosso acesso às dependências das instituições.

Agradeço à Dra. Adryanna Jericó e aos demais colegas e funcionários da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Regional de Taguatinga. A colaboração de cada um tornou possível a realização dessa pesquisa.

Agradeço ao Dr. Carlos Portilho e aos demais colegas e funcionários da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Regional de Ceilândia pela ajuda fundamental que tornaram possível a coleta de dados para essa pesquisa.

Agradeço ao Dr. Marcelo Maia e aos demais colegas e funcionários da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Santa Luzia. A gentileza com que me atenderam em todos os momentos, além da possibilidade de dispor dos dados da unidade, permitiu a realização dessa pesquisa.

Agradeço ao Dr. Antonio Nóbrega, chefe do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Regional de Ceilândia, ao Dr. Eduardo Campos, à enfermeira Liraneide Probo e à técnica de enfermagem Maria Goreth, pela dedicação, incentivo e disponibilização dos dados do controle de infecção.

Agradeço à Wylliene Cavalcante e à Nilza Gomes, do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Regional de Taguatinga, pelo exemplo de responsabilidade e profissionalismo.

Agradeço à Isabela Rodrigues e à Mônica Santos, companheiras do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Santa Luzia, pela excelência profissional e companheirismo.

Agradeço aos colegas responsáveis pelos laboratórios de microbiologia pela pronta disponibilização dos dados: Dr. Emerson Valadares, do Hospital Regional de Ceilândia; Dra. Eli Mendes, do Hospital Regional de Taguatinga; e Dr. Paulo Martins Júnior, do Hospital Santa Luzia.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Sigla abreviatura	ou	Significado
ANVISA		Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC		Anatomical Therapeutic Chemical
ATC/DDD		Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose
CARE-ICU		Controlling Antibiotic Resistance in Intensive Care Unit
CDC		Centers for Disease Control and Prevention
CLSI		Clinical and Laboratory Standards Institute
DANMAP		Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme
DDD		Defined Daily Dose
DDD <sub>1000</sub>		Número de DDD por mil pacientes-dia
SES/DF		Secretaria de Estado da Saúde/Distrito Federal
DNA		Deoxyribonucleic acid
EARSS		European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ESAC		European Surveillance of Antimicrobial Consumption
EUA		Estados Unidos da América
FDA CVM		Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine
HRC		Hospital Regional de Ceilândia
HRT		Hospital Regional de Taguatinga
HSL		Hospital Santa Luzia
ICARE		Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology
ICU		Intensive Care Unit
ICU-STRAMA		Intensive Care Unit – Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance
INSPEAR		International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance
KISS		German Nosocomial Infection Surveillance System

Lista de siglas e abreviaturas (continuação)

Sigla ou abreviatura	Significado
MABUSE	Medical Antibiotic Use and Surveillance and Evaluation
MIC	Minimum Inibitory Concentration
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NARMS	National Antimicrobial Resistance Monitoring System
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance
NNIS/AUR	National Nosocomial Infections Surveillance/Antimicrobial Use and Resistance
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
SARI	Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units
SENTRY	Sentry Antimicrobial Surveillance Program
STRAMA	Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance
SWAB	Dutch Working Party on Antibiotic Policy
USDA	United States Department of Agriculture
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## RESUMO

Para conhecer os padrões de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (UTI) do Distrito Federal foram realizados dois estudos. O primeiro, de natureza retrospectiva, foi efetuado em um hospital privado, abrangendo o período de janeiro de 2001 a junho de 2004. Utilizaram-se dados agregados obtidos dos arquivos eletrônicos da farmácia hospitalar e todos os 2890 pacientes admitidos na UTI durante o período de estudo foram considerados. Ficou evidenciado que cada paciente internado na UTI utilizou, em média, 1,9 DDD (dose diária definida) de antibacteriano por dia de internação. Durante o período estudado, a taxa global de consumo de antibacterianos não se alterou significativamente ( $p = 0,151$ ). No entanto, houve mudança significativa nas taxas de consumo de dois grupos de antibacterianos: as penicilinas/inibidores de beta-lactamases aumentaram de 306,6 DDD/1000 pacientes-dia ( $DDD_{1000}$ ), em 2001, para 686,5  $DDD_{1000}$ , em 2004 ( $p = 0,002$ ); e os glicopeptídeos diminuíram de 146,1  $DDD_{1000}$ , em 2001, para 70,3  $DDD_{1000}$ , em 2004 ( $p = 0,001$ ).

Os antibacterianos mais utilizados pertenciam aos grupos das penicilinas/inibidores de beta-lactamases, cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. geração, quinolonas e carbapenêmicos.

Houve correlação positiva e significativa entre as taxas de consumo de antibacterianos, a global e a dos grupos de antibacterianos utilizados principalmente em casos de infecções adquiridas na UTI (cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. geração, quinolonas, carbapenêmicos e glicopeptídeos), e a taxa global de infecção hospitalar e a razão de utilização de procedimentos de risco para aquisição de infecção hospitalar. A única exceção foi o grupo dos carbapenêmicos, cujas taxas de consumo não se associaram com os indicadores de infecção hospitalar.

O segundo estudo, de natureza prospectiva, foi realizado em três UTI, escolhidas por conveniência: duas em instituições públicas (Hospital Regional de Ceilândia – HRC e Hospital Regional de Taguatinga – HRT) e uma em hospital privado (Hospital Santa Luzia – HSL). O período de abrangência do estudo foi de 01/10/2004 a 30/09/2005. Utilizaram-se amostras aleatórias simples dos pacientes admitidos em cada uma das três UTI e os números de pacientes incluídos foram 53 (HRC), 40 (HRT) e 103 (HSL). Coletaram-se dados referentes aos pacientes e às unidades, como idade, sexo, procedência, tipo de paciente, gravidade, permanência e estado vital no momento da alta

da unidade, e dados referentes ao consumo de antibacterianos, aos indicadores de infecção hospitalar e à sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos.

Evidenciou-se que os pacientes e as UTI dos hospitais públicos apresentaram-se semelhantes em diversas características, com exceção da taxa de infecção da corrente sanguínea, significativamente maior na UTI do HRT (12,13 casos/1000 cateteres centrais-dia) do que na UTI do HRC (2,83 casos/1000 cateteres centrais-dia). Por outro lado, houve diferença significativa entre as UTI dos hospitais públicos e do hospital privado em relação nos seguintes aspectos: 1) A proporção de pacientes clínicos foi maior nos hospitais públicos; 2) Os pacientes internados nos hospitais públicos procederam principalmente de outros hospitais enquanto os do hospital privado eram provenientes do centro cirúrgico do próprio hospital; e 3) Os índices de gravidade, os indicadores de utilização de procedimentos de risco para infecção hospitalar, as proporções de pacientes que utilizaram antibacterianos, o tempo de permanência e as taxas de mortalidade foram maiores nos pacientes dos hospitais públicos do que no hospital privado.

Apesar de a taxa de consumo de antibacterianos na UTI do hospital privado (2191,7 DDD<sub>1000</sub>) ter sido significativamente maior do que nos hospitais públicos (HRC: 1661,2 DDD<sub>1000</sub>; HRT: 1383,3 DDD<sub>1000</sub>;  $p < 0,001$ ), os grupos de antibacterianos mais consumidos foram semelhantes nas três UTI (penicilinas/inibidores de beta-lactamases, cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. geração, carbapenêmicos e quinolonas). Da mesma forma, no que pôde ser avaliado, foi semelhante o perfil de resistência bacteriana nas três unidades.

Conclui-se que as taxas de consumo de antibacterianos nas UTI analisadas encontram-se na ampla faixa observada em UTI de diversas partes do mundo, com exceção da taxa de consumo no hospital privado, que se situou acima do percentil 90 da faixa de consumo internacional. Além disso, os antibacterianos mais utilizados, de uma maneira geral, são de espectro amplo ou intermediário. Esse aspecto sugere que o uso de antibacterianos exerce forte pressão seletiva sobre o ambiente das unidades avaliadas.

## **ABSTRACT**

To know the patterns of use of antibacterial agents in the intensive care units (ICU) of the Federal District have been conducted two studies. The first study was retrospective and it was done in a private hospital, from January 2001 to June 2004. There used aggregate data from the electronic files of the hospital pharmacy and all 2890 patients admitted to the ICU during the period were considered. In this study was found that each patient hospitalized in the ICU used, on average, 1.9 DDD (defined daily dose) of antibacterial per day of hospitalization. During the period studied, the overall rate of consumption of antibacterial not changed significantly ( $p = 0.151$ ). However, there was significant change in the rates of consumption of two groups of antibacterial: there was increase in the consumption of penicillin / inhibitors of betalactamases, from 306.6 DDD/1000 patients-day ( $DDD_{1000}$ ) in 2001, to 686.5  $DDD_{1000}$  in 2004 ( $p = 0.002$ ), and reduction in the consumption of glycopeptides from 146.1  $DDD_{1000}$ , in 2001, to 70.3  $DDD_{1000}$  in 2004 ( $p = 0.001$ ).

The most widely used antibacterial belonged to groups of penicillin / inhibitors of betalactamases, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins, quinolones and carbapenemics.

Both, the overall rates of consumption of antibacterial and the rates of the groups of antibacterial used mainly in cases of infections acquired in the ICU (3<sup>rd</sup> generation cephalosporins, quinolones, carbapenemics and glycopeptides), showed significantly correlation with the overall rates of hospital infection and with the ratio of the use of the risk procedures for hospital infection. The only exception was the group of carbapenemics, whose rates of consumption is not associated with indicators of hospital infection.

The second study was prospective. It was done in three ICU, chosen for convenience: two in public institutions (Regional Hospital of Ceilândia - HRC and Regional Hospital of Taguatinga - HRT) and one in private hospital (Santa Luzia Hospital - HSL). The period of coverage of the study was from 01/10/2004 to 30/09/2005. Simple random sample of patients admitted in each of the three ICU were used and the numbers of patients included were 53 (HRC), 40 (HRT) and 103 (HSL).

Data were collected relating to patients and to units such as age, sex, origin, type of patient, severity, and mortality, and data relating to the consumption of antibacterial, the indicators of hospital infections and the bacterial antimicrobial sensitivity.

It was revealed that patients and the ICU of the public hospitals had been similar in many features, except the rate of infection of the current blood, significantly higher in the ICU of the HRT (12.13 casos/1000 catheters central-day) than in the ICU of the HRC (2.83 casos/1000 catheters central-day). Moreover, there was significant difference between the ICU of the public hospitals and the private hospital on the following aspects: 1) The proportion of the clinical patients was greater in the public hospitals; 2) The patients admitted in public hospitals have mainly from other hospitals while those in the private hospital were from the surgical room of the hospital, and 3) The score of gravity, the ratio of the use of procedures for risk for hospital infections, the proportions of patients who used antibacterial, the permanence time and the rates of mortality patients were higher in public hospitals than in private hospitals.

Although the rate of consumption of antibacterial in the ICU of the hospital private (2191.7 DDD<sub>1000</sub>) was significantly higher than in public hospitals (HRC: 1661.2 DDD<sub>1000</sub>; HRT: 1383.3 DDD<sub>1000</sub>,  $p < 0.001$ ), the antibacterial groups most consumed were similar in the three ICU (penicillin / inhibitors of betalactamases, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins, quinolones and carbapenemics). Similarly, as could be judged, was similar to the profile of bacterial resistance in the three units.

It follows that the rates of consumption of antibacterial analyzed in ICU are in the broad range observed in ICU from various parts of the world, except the rate of consumption in the private hospital, which was above the percentile 90. In addition, the antibacterial most used, in general, are of broad or intermediary spectrum. These suggest that the use of antibacterial exerts strong selective pressure on the environment of the ICU evaluated.

## SUMÁRIO

<i>Lista de siglas e abreviaturas</i>	<i>vi</i>
<i>Resumo</i>	<i>viii</i>
<i>Abstract</i>	<i>x</i>
<i>Apresentação</i>	<i>1</i>
<i>Introdução</i>	<i>3</i>
<i>Objetivo geral</i>	<i>5</i>
<i>Objetivos específicos</i>	<i>5</i>
<i>Revisão da literatura e fundamentos teóricos</i>	<i>6</i>
<b>A descoberta dos antibióticos e o desenvolvimento da resistência bacteriana</b>	<b>6</b>
<b>As limitações das medidas para racionalizar a terapêutica antibacteriana</b>	<b>21</b>
<b>As novas abordagens para combater a resistência bacteriana</b>	<b>24</b>
<b>A monitorização do consumo de antibacterianos</b>	<b>27</b>
<b>O padrão de consumo de antibacterianos nos hospitais e nas Unidades de Terapia Intensiva</b>	<b>37</b>
<i>Use of antibacterial agents in na intensive care unit in a hospital in Brazil</i>	<i>52</i>
<b>Material and methods</b>	<b>52</b>
<b>Results</b>	<b>53</b>
<b>Discussion</b>	<b>54</b>
<b>Conclusions</b>	<b>56</b>
<b>References</b>	<b>56</b>
<i>Antibacterial utilization patterns in Brazilian intensive care units: A prospective study</i>	<i>57</i>
<i>Abstract</i>	<i>58</i>
<b>Background</b>	<b>58</b>
<b>Methods</b>	<b>58</b>

Results	58
Conclusion	59
<i>Background</i>	60
<i>Methods</i>	61
Study type and period	61
Site	61
Sample	61
Variables	62
Data Collection Procedures	64
Statistics	65
Ethics	65
<i>Results</i>	66
Population and access of adult patients to ICUs	66
General characteristics of regions and samples	66
Antibacterial consumption pattern	67
Bacterial sensitivity profile	69
<i>Discussion</i>	71
Study importance	71
Differences in the ICUs general characteristics	71
Antibacterial consumption pattern	72
Comparison of antibacterial consumption patterns between ICUs	73
Comparison between the antibacterial use pattern and literature	74
Bacterial sensitivity profile	75
Study limitations	76
<i>Conclusion</i>	77
<i>Competing interests</i>	78

<i>Authors' contributions</i>	78
<i>References</i>	79
<i>Tables</i>	83
<i>Conclusão</i>	89
<i>Comentário final</i>	90
<i>Anexo 1</i>	91
<b>As bases metodológicas dos estudos sobre monitoramento de antibacterianos e o padrão de consumo desses medicamentos em hospitais: revisão sistemática da literatura.</b>	92
<b>Objetivo</b>	92
<b>Método</b>	92
<b>Procedimentos para selecionar a amostra e para extração dos dados de interesse</b>	93
<i>Anexo 2</i>	123
<b>O padrão de consumo de antibacterianos em Unidades de Terapia Intensiva: Revisão sistemática da literatura.</b>	124
<b>Objetivo</b>	124
<b>Método</b>	124
<b>Procedimentos para selecionar a amostra e para extração dos dados de interesse</b>	125
<i>Anexo 3</i>	147
<b>Formulário para coleta de dados: Gravidade (APACHE II), caracterização da população da UTI e consumo de antibacterianos</b>	148
<i>Anexo 4</i>	150
<b>Termo de aprovação emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde/DF.</b>	151
<i>Anexo 5</i>	152
<b>Termos de concordância assinados pelos diretores dos hospitais incluídos na pesquisa</b>	153
<i>Referências</i>	157

## **APRESENTAÇÃO**

Esta tese, um dos requisitos para obtenção do título de doutor em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, teve como tema avaliar o consumo de antibacterianos em Unidades de Terapia Intensiva do Distrito Federal.

O material da qual é constituída possui a originalidade em boa parte de seu conteúdo como principal atributo. Primeiramente, porque são inéditas as revisões sistemáticas da literatura que possibilitaram apresentar um quadro amplo e atual sobre o padrão de consumo de antibacterianos nos hospitais e nas UTI. Em segundo lugar, porque a avaliação dos padrões de consumo de antibacterianos em três UTI brasileiras, utilizando-se do sistema recomendado pela Organização Mundial da Saúde para estudos com medicamentos, também é pesquisa inédita no país.

Na realização da pesquisa e durante a sua redação, seguiu-se a tendência atual da apresentação sob a forma de artigos. Na tese, esses artigos estão no mesmo formato como foram publicados ou submetidos aos periódicos científicos para publicação. Desse modo, os elementos textuais da tese são constituídos por seis partes.

A primeira parte é composta por uma breve introdução ao tema, seguida pelos objetivos, geral e específicos, do trabalho.

A segunda parte corresponde à revisão ampla da literatura, que serviu de subsídio teórico para o desenvolvimento do tema da tese. Constam aspectos importantes do período imediatamente anterior à descoberta dos antibióticos, a descoberta e o desenvolvimento desses medicamentos e seu uso clínico inicial. Seguem-se o surgimento do problema da resistência bacteriana, a apresentação sumária sobre os seus mecanismos, o agravamento do problema da resistência e uma avaliação dos fundamentos teóricos sobre a relação entre o uso de antibacterianos e a resistência bacteriana com base nos critérios utilizados para o julgamento da relação causal.

Ainda nessa segunda parte, dedicada à revisão da literatura, foram exploradas as medidas para racionalizar a terapêutica antibiótica, as novas abordagens para combater a resistência bacteriana e a monitorização do consumo dos antibacterianos, especificando-se os principais sistemas de vigilância do consumo de antibióticos que existem no mundo. Para concretizar este último tema, foram realizadas duas revisões sistemáticas da literatura, cujos conteúdos foram colocados nos anexos 1 e 2.

Na terceira parte da tese aparecem os dois artigos científicos. O primeiro, publicado no *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, avaliou, retrospectivamente, o uso de antibacterianos em uma UTI geral de um hospital privado do Distrito Federal. O segundo artigo, submetido a um periódico internacional, avaliou, prospectivamente, o uso de antibacterianos em três UTI do Distrito Federal.

Na quarta parte dos elementos textuais aparece a conclusão, com a avaliação dos resultados dos dois trabalhos realizados, seguida pelas considerações finais.

Constituindo a quinta parte, encontram-se os anexos com os objetivos e os métodos das revisões sistemáticas, seguidos por tabelas que sintetizam os resultados. Além disso, foram acrescentados os formulários utilizados na pesquisa e as cópias dos termos de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF e de concordância à realização da pesquisa, assinado pelos diretores dos três hospitais.

Ao final, na sexta parte, aparece a listagem completa das referências bibliográficas utilizadas na tese.

## **INTRODUÇÃO**

Os antibióticos representam uma das mais importantes descobertas da ciência médica. [1] Os aspectos positivos que contribuíram para o sucesso dessa modalidade terapêutica como a efetividade na cura das infecções, a relativa facilidade do uso e a ocorrência rara de efeitos colaterais graves, tornaram a utilização desses medicamentos excessiva e indiscriminada. Estima-se que 25% a 35% dos pacientes internados nos hospitais usem antibióticos e que 30% dos custos da farmácia hospitalar estejam relacionados com o uso desses medicamentos. [2,3] No Brasil, dados de uma pesquisa nacional que envolveu hospitais terciários de capitais brasileiras, em 1994, apontaram que 48% dos pacientes estavam em uso de antibióticos. [4] Cerca de 50% dos pacientes que utilizam esses medicamentos, geralmente o fazem de maneira não-apropriada. [5]

Como os antibióticos são substâncias originalmente naturais, utilizadas pelos germes como mecanismo de competição biológica, a produção e a utilização indiscriminadas dessas substâncias pelo homem provocaram desequilíbrio ambiental, favorecendo as bactérias com maior capacidade de resistir à atuação dos antibióticos. [6]

Até o final dos anos de 1970, a principal forma de lidar com o problema da resistência bacteriana foi por intermédio da pesquisa e descoberta de novos antibióticos. No entanto, devido à inesgotável capacidade de os microrganismos se adaptarem e se tornarem resistentes e à manutenção do padrão de uso dos antibióticos na prática médica, a questão da resistência bacteriana atingiu proporções alarmantes em todos os continentes. [7]

As reações da comunidade científica e da sociedade ao problema da resistência bacteriana não foram uniformes. Nos países do norte da Europa, como a Suécia, por exemplo, foram adotadas ações efetivas para prevenção do surgimento e da disseminação de germes resistentes como a proibição do uso de antibióticos na agricultura e medidas para prevenção da transmissão de infecção dentro dos hospitais. [8] Seguiu-se o estabelecimento de sistemas de monitoramento do consumo de antibacterianos e da resistência bacteriana. [9] Em outras regiões, como nos Estados Unidos da América, por exemplo, foram organizadas associações de profissionais preocupados com o uso indiscriminado de antibióticos e foram elaboradas recomendações para o uso criterioso desses medicamentos em hospitais. [10,11] Além

disso, foi iniciado o projeto ICARE (“Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology”), uma iniciativa destinada a conhecer a prevalência de resistência bacteriana e sua relação com o uso de antibióticos, com foco nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). [12]

Com base nas informações geradas pelos sistemas de monitoramento do consumo de antibacterianos e da resistência bacteriana ficou evidente que nos ambientes onde a utilização dos antimicrobianos é mais intensa, maior é a frequência de cepas bacterianas resistentes. Nas UTI, por exemplo, onde são internados os pacientes mais graves e debilitados, submetidos a maior número de procedimentos capazes de aumentar os riscos de adquirir infecção e a intensidade de uso de antibióticos é ainda maior do que no restante do hospital, o encontro de germes resistentes é mais freqüente. [13-15]

No Brasil, apesar da gravidade do problema da resistência bacteriana, as atividades direcionadas para combatê-la são incipientes. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) está fomentando a implantação, em laboratórios de microbiologia de vários hospitais da rede pública, de um sistema amplo de monitoramento da resistência chamado “Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM)”. [16] Na área de vigilância do consumo de antibacterianos não se tem conhecimento de nenhuma atividade sendo executada. A única publicação sobre o consumo de antibacterianos em hospital utilizando o sistema recomendado pela Organização Mundial da Saúde para estudos com medicamentos, o “Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose” (ATC/DDD), [17] mostrou taxa de consumo em níveis elevados quando comparado aos padrões internacionais. [18] Nas UTI, desconhecem-se publicações que tenham estudado o emprego dos antibióticos usando o sistema ATC/DDD, de maneira que possibilitasse verificar a adequação da prescrição de antimicrobianos nessas unidades quando comparada aos estudos internacionais. [15,19]

## **OBJETIVO GERAL**

Conhecer o padrão de utilização de antibacterianos em três Unidades de Terapia Intensiva (UTI) gerais, não especializadas, do Distrito Federal com base no sistema ATC/DDD.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Conhecer as características dos pacientes internados nas UTI gerais do Distrito Federal, no período de 01/10/2004 a 30/09/2005;
- Conhecer a frequência de infecções hospitalares e de utilização de procedimentos invasivos relacionados com a ocorrência de infecções hospitalares, nos períodos de janeiro de 2001 a junho de 2004 e de 01/10/2004 a 30/09/2005;
- Conhecer a frequência de uso de antimicrobianos, com base no sistema ATC/DDD, nas UTI gerais do Distrito Federal, nos períodos de janeiro de 2001 a junho de 2004 e de 01/10/2004 a 30/09/2005;
- Conhecer a prevalência de resistência bacteriana aos antimicrobianos nas UTI gerais do Distrito Federal, no período de 01/10/2004 a 30/09/2005;
- Comparar os indicadores de consumo de antimicrobianos das UTI gerais do Distrito Federal com aqueles de UTI médico-cirúrgicas de hospitais de outros países, com base no sistema ATC/DDD;

## **REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

### **A DESCOBERTA DOS ANTIBIÓTICOS E O DESENVOLVIMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Até a idade média, as doenças eram atribuídas aos espíritos, aos miasmas, aos pecados. Uma das funções do “curandeiro” era o de evocar os espíritos para aplacar o sofrimento humano. No entanto, a utilização de substâncias para auxiliar no tratamento das doenças não era dispensada. São exemplos o vinho, o mel e os bolores para o tratamento das feridas infectadas. [1] Com o desenvolvimento científico e de seus métodos, as causas dos principais flagelos humanos foram sendo desvendadas. A teoria dos germes de Louis Pasteur, endossada formalmente pela “Academia Francesa de Ciências” em 1864, concretizou o papel das ciências na descoberta das causas das doenças. A descoberta e o desenvolvimento dos antibióticos foi uma das conseqüências mais importantes dessa transformação.

#### **A descoberta da penicilina: o mito da “droga mágica”**

A comprovação da etiologia infecciosa das doenças, juntamente com a crença da população de que haveria um medicamento para cada problema de saúde do indivíduo, criaram um ambiente propício para a descoberta, o desenvolvimento e a utilização dos antibióticos. [1]

Apesar da acentuada melhoria nas condições de vida da população, no início do século XX, as doenças infecciosas mantinham-se como as mais importantes causas de morte, mesmo nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, 33% dos óbitos eram devidos às doenças infecciosas (pneumonias, tuberculose e diarreia). [20] Com a descoberta da etiologia das principais infecções, o interesse dos cientistas voltou-se para a identificação de drogas que permitissem o seu tratamento específico. Antes do desenvolvimento e da utilização da penicilina, primeiro antibiótico empregado no tratamento das infecções, a partir de 1944, algumas substâncias foram descobertas e utilizadas no combate aos agentes bacterianos.

Em 1889, Rudolph Emmerich confirmou relatos da ação antibacteriana de uma substância presente no caldo de cultura de *Pseudomonas aeruginosa*, denominando-a de piocianase. No entanto, as experiências clínicas evidenciaram que a piocianase era

tóxica para uso sistêmico, sendo então abandonada para o tratamento de infecções sistêmicas. [21]

Com a convicção da existência de tratamento específico para as doenças infecciosas que não provocasse lesão nas células do hospedeiro (princípio básico da quimioterapia), Paul Ehrlich pesquisou um grande número de derivados do arsênio em busca da “cápsula mágica” (“magic bullet”). Em 1910 descobriu o Salvarsan, efetivo no tratamento da sífilis, inaugurando a era quimioterápica.[22]

A penicilina, uma substância natural, ativa contra os estafilococos e outros microrganismos, foi descoberta por acaso por Alexander Fleming, em 1928. Além da ação antimicrobiana, a penicilina apresentava duas características de extrema relevância: a instabilidade, que dificultava a sua obtenção; e a ausência de ação tóxica sobre o organismo humano, o que a tornava útil para terapia sistêmica. Devido à instabilidade da penicilina, Fleming não conseguiu produzi-la em quantidade suficiente para empregá-la sistemicamente. [23]

A grande descoberta para o início da terapia sistêmica das infecções ocorreu em 1932. O cientista alemão Gerhard Domack, pesquisando o corante Prontosil rubrum, demonstrou sua eficácia *in vivo* no tratamento das infecções estreptocócicas em ratos. Posteriormente, foi evidenciado que a substância ativa do corante era uma sulfonamida, droga descoberta em 1908. Em decorrência do sucesso das sulfas no tratamento das infecções, as atenções dos cientistas e das indústrias farmacêuticas da época se voltaram para os seus derivados. Vários compostos foram descobertos, com ação antibacteriana e propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas diferentes da substância original. Esses quimioterápicos obtiveram grande sucesso no tratamento das infecções e dos ferimentos, particularmente durante a II Guerra Mundial.

A partir da descoberta das sulfas e de seus derivados, reacendeu-se a expectativa de tratamento sistêmico e específico para as doenças infecciosas. [1,21] Em 1938, Howard Florey organizou um grupo de pesquisadores na Universidade de Oxford e retomou os estudos com a penicilina. No início dos anos de 1940 o grupo realizou seus primeiros estudos *in vivo* com a droga, demonstrando sua eficácia no tratamento de infecções estreptocócicas e estafilocócicas em ratos e em seres humanos.

Com o envolvimento do Reino Unido na guerra contra a Alemanha, não eram possíveis investimentos que possibilitassem obter grandes quantidades de penicilina, necessárias

para o tratamento de pacientes com infecção. Em 1941, por intermédio do Instituto Rockefeller, Florey e colaboradores viajaram para os Estados Unidos da América com a intenção de produzir a droga em quantidades suficientes para ser utilizada comercialmente. Com os resultados dos primeiros estudos foi possível convencer as companhias farmacêuticas a investirem na produção da nova droga, em quantidade suficiente para uso militar.

Em novembro de 1942 uma tragédia urbana motivou o uso da penicilina na população civil. Um incêndio ocorrido em Boston, em uma casa noturna, vitimou um grande número de civis. Nessa época, os pacientes que sofriam queimaduras importantes, mas que sobreviviam ao episódio inicial, morriam posteriormente devido à infecção sistêmica por *Staphylococcus aureus*. Em virtude do impacto emocional que envolveu o acontecimento, a penicilina foi liberada pelo governo para tratamento de alguns sobreviventes do acidente, internados no hospital de Massachusetts. O sucesso “espantoso” e “admirável” do novo medicamento no tratamento das infecções contribuiu para que a penicilina se tornasse algo fantasioso, irreal, utópico – um mito, e passasse a ser conhecida como a “droga milagrosa”; e que o governo, junto com a indústria farmacêutica, investisse na produção em grande escala da penicilina. [24]

Desse modo, o desenvolvimento do mito da “droga milagrosa” marcou a inauguração de três grandes transformações: a descoberta de novos antibióticos, o uso abusivo e excessivo dessas substâncias e a seleção e disseminação da resistência bacteriana.

### **A descoberta de novos antibióticos**

Acontecimentos importantes precederam a descoberta dos novos antibióticos. Em primeiro lugar, a evidência da efetividade da sulfa no tratamento das infecções trouxe novo estímulo à pesquisa de substâncias que pudessem ser utilizadas sistemicamente para tratar as doenças bacterianas. [1] Seguiu-se o encontro, por René Dubos, de um microrganismo no solo capaz de produzir uma substância com atividade antibacteriana, a gramicidina. Essa descoberta reforçou a hipótese do papel inibitório das bactérias existentes no solo sobre os microrganismos patogênicos, evidenciada por Robert Koch no final do século XIX. Além disso, a produção de uma substância antibacteriana a partir de uma bactéria desviou a atenção da comunidade científica da síntese de substâncias químicas para a pesquisa de produtos naturais. [25] Por fim, dentro da série

de acontecimentos importantes, o sucesso alcançado com o uso clínico da penicilina permitiu o tratamento sistêmico de infecções graves.

A seqüência de aparecimento de novos antibióticos foi impressionante. Em poucas décadas (1945 a 1970) foi descoberta ou sintetizada a maioria das substâncias com atividades antibacterianas utilizadas na clínica humana, veterinária e na produção de alimentos (Tabela 1).

Tabela 1: Cronologia da descoberta, relato ou introdução dos novos antibacterianos (1928-2007) <sup>1</sup>.

Década	Evento
1920	Descoberta penicilina.
1930	Descoberta sulfonamida e gramicidina.
1940	Introdução da penicilina e descoberta da estreptomicina, bacitracina, cefalosporinas, cloranfenicol, clortetraciclina e neomicina.
1950	Descoberta da oxitetraciclina, eritromicina, polimixina, vancomicina e kanamicina.
1960	Descoberta da espectinomicina, gentamicina, clindamicina e fosfomicina. Introdução da metilicina, ampicilina, cefalosporinas, vancomicina e doxiciclina
1970	Descoberta a tobramicina e cefamicinas. Introdução da rifampicina, minociclina, cotrimazol e amicacina.
1980	Descoberta da daptomicina. Introdução da amoxicilina/clavulanato, imipenem/cilastatina e ciprofloxacina.
1990	Relato da linezolida, ketolídios (telitromicina) e gliciliclinas (tigeciclina). Introdução da azitromicina, claritromicina e quinupristina/dalfopristina.
2000	Introdução da linezolida, daptomicina, telitromicina e tigeciclina.

<sup>1</sup> Modificado das referências: [1,26-32]

O entusiasmo que tomou conta de pesquisadores e da indústria farmacêutica tornou intensas as pesquisas na área de novas substâncias naturais com atividade antibacteriana. E os resultados não demoraram aparecer. Em 1943 foi isolada a estreptomicina a partir de culturas do *Streptomyces griseus*, ativa contra bacilos Gram-negativos e,

principalmente, contra o bacilo da tuberculose. Em 1947 foram descobertos dois grupos de antibióticos com amplo espectro de atividade: a cloromicetina e a clortetraciclina, a partir de culturas de *Streptomyces venezuelae* e de *Streptomyces aureofaciens*, respectivamente. Nos anos seguintes foram descobertas a bacitracina, as cefalosporinas, a eritromicina, a vancomicina, a kanamicina, a polimixina B, ácido nalidíxico, a rifampicina, a clindamicina, a gentamicina, a tobramicina e as cefamicinas. [1,22]

Além do isolamento de substâncias naturais com atividade antibacteriana, a síntese química em laboratório contribuiu para modificar ou produzir novos antibióticos com grande repercussão na terapêutica das infecções. São exemplos de produtos semi-sintéticos ou completamente sintetizados em laboratório a meticilina, a amicacina, a ampicilina e as fluorquinolonas. [1,22]

O sucesso alcançado com a cura de infecções graves, o anseio social por medicamentos de uso sistêmico capazes de tratar pacientes com infecção, as vantagens econômicas para a indústria farmacêutica, aliado ao olhar da mídia, tornaram os antibióticos uma espécie de mito, de droga para todos os males. A noção que passou a predominar na população e em boa parte da classe médica sobre o uso da penicilina e dos outros antibióticos era de que “se não fizesse bem, mal não faria”. Nos anos iniciais da terapêutica antibacteriana, era raro um paciente consultar um médico e sair sem a prescrição de um antibiótico. [33] Esses medicamentos passaram a ser vendidos sem receita médica e apareceram em diversas apresentações como pastilhas, pomadas, cremes e até cosméticos. Esse ambiente resultou no uso abusivo e excessivo dos antibióticos: além da sua utilização para tratar infecções bacterianas por germes sensíveis à sua ação, onde estavam indicados, no seu emprego em situações clínicas na qual o medicamento não apresentava efeito, tais como, infecções virais, infecções por fungos e cânceres. [34] Além do uso humano, os antibióticos passaram a ser utilizados em medicina animal e na produção de alimentos. Como consequência, a intensa seleção de bactérias resistentes à ação dos antibióticos foi inevitável. Particularmente nos hospitais, onde o uso desses medicamentos era mais intenso.

### **O surgimento e a disseminação da resistência bacteriana**

O fenômeno da resistência bacteriana era conhecido antes mesmo da introdução dos antibióticos na terapêutica clínica. [22] No entanto, foi o uso desses medicamentos, em

particular nos hospitais, que colocou o problema da resistência bacteriana em evidência. [35]

Diz-se que a bactéria é resistente ao antibiótico quando a população bacteriana pode crescer, *in vitro*, na presença de concentrações que os antibióticos atingem na corrente sanguínea. [22] Esta característica pode ser natural do microrganismo ou pode ter sido adquirida. Do ponto de vista do uso abusivo dos antibióticos, interessa a resistência adquirida.

A aquisição de resistência está intimamente relacionada à capacidade de adaptação das bactérias e à transferência horizontal da herança genética. A adaptação bacteriana ocorre, basicamente, por mutação e devido aos mecanismos de recombinação ou rearranjo de moléculas de DNA. A transferência horizontal refere-se à obtenção de genes de resistência a partir de elementos genéticos móveis. [36] São três os mecanismos responsáveis pela transferência horizontal da resistência: conjugação, transformação e transdução. [1,36-38]

A mutação é uma modificação do material genético da bactéria, em geral envolvendo um par de bases do DNA, estável, transmissível hereditariamente e que pode ocorrer espontaneamente ou como resultado da ação de agentes químicos ou físicos. No caso das bactérias, as mutações responsáveis pela resistência bacteriana são consideradas fenômenos espontâneos e podem alterar, por exemplo, o local de ligação do antibiótico, interferindo com sua ação antibacteriana. Ilustra essa ocorrência o que aconteceu com o gene que codifica a proteína de ligação da penicilina (“protein-bound penicillin”) da parede celular do *S. aureus*, dificultando a união da meticilina ao seu local de ação, tornando a bactéria resistente aos antibióticos beta-lactâmicos (“Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*” – MRSA). [38]

A recombinação é a capacidade apresentada pelo DNA de sofrer rearranjos, resultando em novas combinações entre os genes presentes no segmento de DNA recombinado e alterações qualitativas e quantitativas em suas expressões. A recombinação envolve, pelo menos, três mecanismos: o clássico, o dependente de transposição e o sítio-específico. Para ocorrência do primeiro mecanismo, é requerida extensa homologia entre as moléculas de DNA que sofrerão recombinação e depende da enzima (recombinase) do genoma bacteriano; no segundo mecanismo, são envolvidos elementos genéticos chamados transposons e seqüência de inserção. Não requer

homologia entre as moléculas de DNA que sofrerão recombinação. A enzima responsável por essas novas conformações (transposase ou recombinase) é independente do genoma bacteriano; e no terceiro mecanismo, está envolvida a recombinação entre seqüências curtas e homólogas de DNA mediadas por enzimas específicas baseadas em estruturas denominadas integrons. [39]

Os transposons são elementos genéticos transponíveis que podem se deslocar de uma região para outra na molécula de DNA, cromossômico ou extra-cromossômico, e adotar novas conformações (rearranjos), gerando uma característica fenotípica reconhecível. Por exemplo, a resistência a um determinado antibiótico. Da mesma forma, as funções da seqüência de inserção assemelham-se àquelas dos transposons, mas não é gerada uma característica fenotípica reconhecível. [36] Por outro lado, os integrons funcionam como uma base que incorpora os elementos genéticos e os converte em genes funcionais, assegurando sua expressão correta. [40]

A obtenção de genes de resistência a partir de elementos genéticos móveis – plasmídeos, transposons conjugativos, bacteriófagos e DNA livre – possibilita às bactérias a transmissão horizontal das características genéticas adquiridas e a acentuada disseminação da resistência. Um dos mais importantes mecanismos de transferência horizontal de herança genética é a conjugação, uma espécie de acasalamento entre bactérias. [1,36-38] Nessa modalidade de aquisição de resistência uma bactéria funciona como doadora de genes e a outra como receptora. O material genético responsável pela capacidade de unir as bactérias e os genes de resistência encontram-se em moléculas de DNA extra-cromossômicos, denominados plasmídeos. Os plasmídeos são moléculas autônomas – multiplicam-se independentemente do genoma bacteriano – e podem conter um ou mais genes codificando resistência. [36]

A conjugação possibilita às bactérias a troca de material genético independente da divisão celular, não se restringe ao mesmo gênero e espécie da bactéria doadora e permite a transferência de resistência múltipla em único evento. Um exemplo clássico dessa modalidade de aquisição de resistência ocorreu no Japão no final da década de 1950, durante surtos de disenteria bacilar. Isolados de *Escherichia coli* resistente simultaneamente à sulfonamida, tetraciclina, estreptomicina e cloranfenicol coabitavam o intestino de pacientes acometidos por disenteria causada por *Shigella dysenteriae* com o mesmo padrão de resistência. As pesquisas clínicas e laboratoriais permitiram aos

pesquisadores concluírem que houve transferência de material genético da *E. coli* para *S. dysenteriae* por intermédio de plasmídeo. [41,42]

A transformação e a transdução são considerados mecanismos menos importantes na transmissão horizontal da resistência. Esses mecanismos envolvem a captura de moléculas de DNA livre no ambiente e gene de resistência transportado por bacteriófagos, respectivamente. [37]

Esse conjunto de possibilidades genéticas é traduzido em sete mecanismos bioquímicos de resistência: inativação enzimática, diminuição da permeabilidade, efluxo da droga, alteração do local de ação, proteção do local de ação, superprodução do local de ação e desvio do processo bioquímico inibido pelo antibiótico (Tabela 2). [36]

Em suma, as características microbiológicas permitem às bactérias adaptarem-se às dificuldades encontradas no meio ambiente, buscando em sua herança genética mecanismos para suplantá-las. [35] Os antibacterianos funcionam como dificuldade à sobrevivência desses microrganismos, eliminando os germes sensíveis e favorecendo os resistentes. Com isso, as bactérias dotadas de maiores capacidades genéticas têm mais oportunidade de se adaptar e de sobreviver. Quanto mais intensamente os antibacterianos são utilizados, maior é o impacto sobre o meio ambiente e maior é a seleção de germes resistentes, tanto em termos de reserva genética como em termos de capacidade de transmitir essa característica, criando um verdadeiro “reservatório” de genes de resistência. [43]

Tabela 2: Principais mecanismos de resistência por classe de antibióticos. <sup>1</sup>

Mecanismos	Classes dos antibióticos
Inativação enzimática	Betalactâmicos, aminoglicosídeos, cloranfenicol, macrolídeos (Gram-positivos), tetraciclinas, quinupristina/dalfopristina.
Diminuição da permeabilidade	Polimixinas (Gram-negativos), macrolídeos (Gram-negativos), glicopeptídeos (Gram-negativos), betalactâmicos (Gram-negativos), aminoglicosídeos (Gram-negativos), cloranfenicol (Gram-negativos), tetraciclinas (Gram-negativos), trimetoprim (Gram-negativos).
Efluxo da droga	Tetraciclinas, macrolídeos, betalactâmicos, aminoglicosídeos, cloranfenicol, quinolonas, quinupristina/dalfopristina.
Alteração do local de ação	Macrolídeos, trimetoprim, quinolonas, glicopeptídeos, linosamidas/streptograminas, rifampicina, betalactâmicos, aminoglicosídeos, sulfonamidas, tetraciclinas ( <i>H. pylori</i> ), linezolid ( <i>S. aureus</i> e <i>Enterococcus spp.</i> ), quinupristina.
Proteção do local de ação	Tetraciclinas, quinolonas.
Superprodução do local de ação	Sulfonamidas, trimetoprim.
Desvio do processo bioquímico inibido pelo antibiótico	Sulfonamidas, trimetoprim.

<sup>1</sup> Modificado das referências: [30,32,36]

### **A crise da resistência bacteriana**

O cenário para os países desenvolvidos ao final dos anos de 1960 e início dos anos de 1970 não favorecia o investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos. A maioria das classes de antibacterianos já havia sido descoberta (Tabela 1), tendo surgido o consenso de que as doenças infecciosas haviam deixado de ser

prioridade em termos de saúde pública. [44] Nos anos de 1980 foram introduzidos novos antibacterianos, modificados de estruturas já conhecidas como as cefalosporinas de espectro estendido, aumentando a concorrência nesse mercado já saturado, diminuindo a perspectiva de lucro das indústrias farmacêuticas. [45] Com isso, muito dos investimentos das grandes empresas de medicamentos foi aplicado em propaganda e informação com objetivo de vender seus produtos, encorajando o uso de novos medicamentos com maior espectro de atividade. Dessa mesma época é o registro da queda dos investimentos das grandes indústrias farmacêuticas na pesquisa e desenvolvimento de antibióticos e migração para o mercado promissor das doenças crônicas, onde o tratamento diário e prolongado é frequentemente necessário. [44,45]

Por outro lado, o hábito de utilizar os antibacterianos de forma excessiva e indiscriminada, oriundo do início da era antibiótica, manteve-se ou foi encorajado pela publicidade das empresas farmacêuticas, facilidade ou fascínio da prescrição de uma droga nova, de maior espectro. [46] O resultado dessa pressão sobre o ambiente foi a seleção de microrganismos cada vez melhor adaptados e com resistência a múltiplos antibióticos.

Nos hospitais, o prenúncio da “crise da resistência bacteriana” foi a disseminação do *S. aureus* resistente à metilina (MRSA) no final dos anos de 1970 e início dos anos de 1980. Atualmente, na maioria dos países, as infecções causadas por esse microrganismo envolvem germes resistentes. [43,47,48]

Em 1996, foi relatado no Japão o primeiro caso de *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina [concentração inibitória mínima (MIC) = 8 – 16 mcg/ml]. Seguiram-se relatos nos Estados Unidos da América, França, Reino Unido e Alemanha. [49] Em 2002, foram relatados nos Estados Unidos da América casos de *S. aureus* resistente à vancomicina (MIC  $\geq$  32 mcg/ml). [50-53]

Entre as bactérias Gram-positivas também se destaca, nos hospitais, o enterococo. A partir do final dos anos de 1980 começaram a ser descritos na Europa casos de resistência à vancomicina. Atualmente esses microrganismos estão disseminados por vários países. [43,47,48] Nos Estados Unidos da América, por exemplo, no período de 1998 a 2004, 13,9% dos *Enterococcus spp.* isolados de pacientes de UTI e 12,0% dos isolados de pacientes de fora das UTI eram resistentes à vancomicina. [47]

Situação mais grave de resistência bacteriana envolve os bacilos Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*), particularmente em países da América Latina. [54,55] As enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido tornaram ineficazes antibacterianos como as cefalosporinas e as penicilinas de última geração. A partir de sua identificação no início dos anos de 1980 na Alemanha, os germes produtores da enzima têm se disseminado por praticamente todas as partes do mundo. [43,48] Como esses microrganismos têm, em geral, múltiplas resistências, as únicas alternativas terapêuticas são os carbapenêmicos. Entre os bacilos Gram-negativos se destacam também a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii*. Esses microrganismos são importantes causas de infecção, particularmente em pacientes de UTI. Atualmente apresentam resistência múltipla aos antibacterianos. A *P. aeruginosa* é resistente inclusive aos carbapenêmicos. Neste caso, a última opção terapêutica são as polimixinas. [56,57]

Vários microrganismos multirresistentes circulam na comunidade. Destaca-se o *Streptococcus pneumoniae*, um dos principais agentes de infecção bacteriana nesse segmento populacional. Além da resistência às penicilinas que, segundo estimativas do estudo SENTRY, [54] pode atingir cerca de 20% a 30% no Brasil, temos pneumococos resistentes aos macrolídeos, cefalosporinas de terceira geração e fluorquinolonas. Em Brasília, estudo publicado recentemente com isolados de pneumococos provenientes de casos de meningoencefalite referentes ao período de 1995 a 2004, encontrou resistência intermediária à penicilina em 20,3% dos casos. [58]

Mais recentemente, temos observado aumento da freqüência de transmissão comunitária do *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). [59] Este microrganismo, herdeiro de inesgotável capacidade de adaptação genética, em pouco tempo deverá ser predominante na comunidade, a exemplo do que ocorreu com seu antecessor, o estafilococo resistente à penicilina. [60]

Com o fim da “idade de ouro” da descoberta dos antibióticos e da indústria farmacêutica em relação às vendas desses medicamentos, a disponibilidade de novas classes de antibacterianos diminuiu drasticamente. [61,62] No entanto, o uso excessivo e indiscriminado desses medicamentos manteve-se, selecionando bactérias melhor adaptadas às adversidades do meio ambiente. Com a ausência de novas drogas para

combatê-las, algumas infecções estão se tornando quase impossíveis de serem tratadas e renuncia-se a “era pós-antibiótica”. [35,63]

### **A relação entre uso de antibacteriano e resistência bacteriana**

Há consenso entre os pesquisadores de que o uso de antibióticos é um dos fatores de risco para o desenvolvimento da resistência bacteriana. [64-66] Existem, pelo menos, duas razões para essa convergência de opiniões: o conjunto de evidências que demonstram a relação entre o uso de antibacterianos e o surgimento da resistência; e as dificuldades operacionais para realizar estudos clínicos experimentais que possam dirimir as dúvidas quanto à natureza da associação. [64-68]

As evidências que demonstram a relação entre o uso de antibióticos e a resistência bacteriana envolvem plausibilidade, seqüência cronológica, força da associação, gradiente dose-resposta e consistência, atendendo aos critérios comumente utilizados para esclarecer a natureza causal da associação entre duas variáveis. [68,69]

Os antibióticos são substâncias naturais, produzidas originalmente por microrganismos com objetivo de competição biológica. A atuação dessas substâncias no ambiente resulta na eliminação das bactérias sensíveis, colocando em vantagem os germes resistentes, incluindo aqueles que os produziram. Desse modo, é razoável admitir que substâncias com características antimicrobianas, utilizadas maciçamente como os antibióticos, tornem-se importantes seletores ambientais de microrganismos resistentes. Essa capacidade seletiva dos antibióticos foi demonstrada em um estudo experimental, realizado nos anos de 1970 com galinhas em uma fazenda de Massachusetts, nos Estados Unidos da América. A adição de tetraciclina como suplemento alimentar dos animais selecionou, em poucas horas, nas fezes das galinhas em cujo alimento foi adicionado o antibiótico, microrganismos resistentes à tetraciclina. [1,70]

Apesar do papel seletivo dos antibacterianos, os genes de resistência não foram “criados” pelos antibióticos. Estudos em populações isoladas e “virgens” desses medicamentos demonstraram que o aparecimento dos genes de resistência precedeu o uso clínico dos antibióticos. [1] No entanto, a utilização maciça dessas substâncias tornou o fenômeno biológico natural da adaptação bacteriana, expressa por intermédio dos genes de resistência, em problema médico e de saúde pública. Neste aspecto, o uso dos antibióticos precede a ocorrência da resistência bacteriana, atendendo ao preceito da antecedência cronológica para ser avaliado do ponto de vista da causalidade. O exemplo

pioneiro dessa precedência do uso de antibiótico em relação à resistência como problema médico ocorreu com o *S. aureus*. No início da terapêutica antibiótica era comum, mesmo nos hospitais, o isolamento de *S. aureus* sensíveis à penicilina. Pouco tempo depois, no final dos anos de 1960, com o uso intenso do antibiótico, mais de 80% dos isolados eram resistentes à penicilina tanto nos hospitais como na comunidade. [60,71] Essa mesma seqüência temporal pôde ser documentada para vários pares de antibióticos-bactérias: oxacilina e *S. aureus*, cefalosporinas de espectro estendido e os bacilos entéricos Gram-negativos, especialmente *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, penicilina e *Streptococcus pneumoniae*, ciprofloxacina e *Neisseria gonorrhoeae*, dentre tantos outros. [6,72-74]

A força da associação entre as duas categorias de variáveis sugere que o risco de ser colonizado ou infectado por germe resistente é maior quando há exposição aos antibióticos. Vários autores têm demonstrado essa relação. Por exemplo, a estimativa de risco da ocorrência de *Acinetobacter baumannii* resistente ao imipenem foi 9,2 vezes maior nos pacientes que usaram previamente este antibiótico; [75] para o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente à piperacilina/tazobactam, os riscos estimados foram 6,8 e 2,4 vezes maiores para os pacientes que utilizaram previamente piperacilina/tazobactam e imipenem, respectivamente; [76] para o isolamento de *Enterococcus spp.* resistente à vancomicina, os pacientes expostos ao tratamento anterior com cefalosporinas de 2<sup>a</sup>. e 3<sup>a</sup>. gerações aumentaram o risco em 6,0 vezes. [77] Relacionado à força da associação está o gradiente dose-resposta. Quanto maior a intensidade de uso dos antibióticos, maior é a freqüência de resistência bacteriana. Vários estudos demonstraram essa relação, particularmente em unidades de terapia intensiva. [14,78,79] Por exemplo, dados do Projeto ICARE (“Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology”) evidenciaram maior intensidade de utilização de antibióticos e maior prevalência de germes resistentes (*S. aureus*, estafilococos cagulase-negativo, *P. aeruginosa* e *Enterobacter spp.*) nas UTI. [12]

Outro importante critério que fala a favor da associação entre o uso de antibióticos e a resistência bacteriana é a consistência. Segundo este princípio, há maior credibilidade na relação causal da associação entre variáveis na medida em que, diferentes autores, utilizando diferentes metodologias, encontram resultados apontando para uma mesma direção. Por exemplo, são freqüentes os estudos que demonstram a maior prevalência de

resistência antibiótica em isolados bacterianos causando infecção hospitalar do que em microrganismos que causam infecção comunitária. [12-14]

Além das evidências dos estudos clínicos, os mecanismos genéticos responsáveis pelo fenômeno da resistência também contribuem para dar maior consistência à hipótese de associação causal entre o uso de antibióticos e a resistência bacteriana. [68] Por exemplo, no *S. aureus* a resistência à penicilina é mediada pelo gene *blaZ* que codifica uma beta-lactamase. Esta enzima é sintetizada quando a bactéria é exposta ao antibiótico. O *blaZ* está sob o controle de dois genes regulatórios adjacentes, o anti-repressor *blaR1* e o repressor *blaI*. A via responsável pela síntese da beta-lactamase requer a clivagem sequencial das proteínas regulatórias de *blaR1* e *blaI*, o que ocorre após a exposição aos antibióticos beta-lactâmicos. [60] Dessa forma, quanto maior a exposição do *S. aureus* à penicilina, maior é a seleção de microrganismo capaz de produzir beta-lactamase, resistente à ação do antibiótico.

Os estudos que fundamentam a associação entre o uso de antibióticos e a resistência bacteriana são observacionais e a validade de seus resultados pode ser questionada. Vários problemas metodológicos permeiam essas pesquisas, incluindo dificuldades na aferição (por exemplo, a falta de definição para uso de antibiótico), vieses de seleção (por exemplo, estudos realizados principalmente em hospitais universitários e hospitais de referência) e a falta de controle de variáveis de confusão (por exemplo, variações na gravidade dos pacientes). [64-66]

Para ilustrar as dificuldades apresentadas pelos estudos observacionais, pesquisadores da Universidade de Maryland realizaram uma revisão sistemática da literatura na base de dados MEDLINE no período de 01/01/1996 a 01/01/2000. [80] O objetivo foi verificar se estudos caso-controle que analisaram fatores de risco para resistência antibiótica preenchiam três princípios, relacionados ao método, desse tipo de estudo epidemiológico: 1) Escolha do grupo controle adequado, cujo objetivo é prevenir viés de seleção; 2) Ajuste para “tempo em risco”, que significa o intervalo de tempo entre a admissão e detecção do microrganismo resistente para os “casos” e o intervalo entre a admissão e a detecção do microrganismo suscetível ou até a alta para os “controles”; e ajuste para co-morbidades, ambos para controlar variáveis de confusão. Dos 37 estudos selecionados para a revisão, 13 (35%) escolheram o grupo controle adequado, 11 (30%) ajustaram para o “tempo em risco” e 27 (73%) ajustaram para co-morbidades. Os

estudos que não preencheram os três princípios analisados tiveram maior probabilidade de apresentar avaliação distorcida da associação entre a exposição e o efeito, ocorrência freqüente nos estudos selecionados.

A falta de estudos experimentais torna a avaliação da natureza causal da relação entre o uso de antibióticos e a resistência bacteriana subjetiva. No entanto, os antibióticos são recursos não renováveis e não há perspectiva real, em curto prazo, de terapêutica que possa substituí-los na eventualidade de perda da sua efetividade no tratamento das infecções. Por isso, é prudente não esperar por evidências de estudos experimentais e adotar ações no sentido de melhorar e controlar o uso desses medicamentos como uma das medidas para evitar o agravamento do problema da resistência bacteriana.

## **AS LIMITAÇÕES DAS MEDIDAS PARA RACIONALIZAR A TERAPÊUTICA ANTIBACTERIANA**

Na medida em que os antibióticos foram descobertos e introduzidos na terapêutica clínica, surgiram germes resistentes. Com isso, as evidências da relação entre o uso de antibiótico e a resistência foram parecendo mais claras e adotou-se o uso de antibacteriano como o principal fator de risco para o surgimento da resistência bacteriana. As principais reações dos pesquisadores a esse efeito não desejado da terapêutica antibacteriana foram: o alerta dos microbiologistas sobre o perigo do uso excessivo e inadequado dos antibióticos; as recomendações para o uso racional e adequado dessa classe de medicamentos; e o estabelecimento de políticas que buscavam racionalizar o uso dos antibióticos. No entanto, os resultados dessas reações não foram uniformes e tiveram abrangência limitada no que se refere ao combate à resistência bacteriana.

O alerta dos microbiologistas sobre o risco da resistência bacteriana com o uso excessivo e inadequado dos antibióticos, nos anos iniciais da terapia antibacteriana, repercutia mais como uma curiosidade científica do que como uma ameaça que pudesse comprometer a efetividade dos antibióticos. [43] Era a época de lançamento de novas drogas e da superação das dificuldades apresentadas pelos germes resistentes. São exemplos dessa fase a meticilina e as isoxazolilpenicilinas no combate ao *S. aureus* resistente à penicilina no final dos anos de 1950 e início dos anos de 1960; as aminopenicilinas contrapondo-se aos germes Gram-negativos no início dos anos de 1960.

As recomendações sobre o uso racional e adequado dos antibióticos realizada por autoridades no assunto ainda causam pouca repercussão. Os motivos dessa baixa efetividade das recomendações envolvem aspectos relacionados ao paciente, ao médico e à indústria farmacêutica. Em relação ao paciente e seus familiares, há plena confiança de que o medicamento – o antibiótico – pode resolver o problema de saúde de maneira mais rápida e efetiva. No caso do médico, vários fatores contribuem para a prescrição dos antibióticos, mesmo quando não indicado, e para a escolha do medicamento mais recente e de maior espectro de atividade antibacteriana. Dentre os fatores que interferem na decisão médica são citados: o desejo do melhor resultado para o paciente, o medo do litígio, as dificuldades para obter a confirmação etiológica da infecção, a facilidade do

ato de prescrever um antibiótico, a complexidade inerente à terapêutica antibacteriana para os não especialistas, o pouco conhecimento na área das doenças infecciosas. As indústrias farmacêuticas atuam nas oportunidades, influenciando a população e a classe médica no sentido de utilizar os seus produtos. [81]

As políticas para racionalizar o uso de antibióticos constituem-se no estabelecimento de normas fundamentadas nos princípios básicos e nas recomendações para a terapêutica antibacteriana, acrescidas de estratégias para garantir sua aplicação institucional. Os principais objetivos das medidas são racionalizar a profilaxia e a terapêutica antibacteriana, diminuindo os seus custos e o surgimento de resistência bacteriana sem prejuízo da qualidade da assistência. [10,11,82]

É grande o número de estratégias adotadas nessas políticas. Algumas são básicas e têm como objetivo integrar ações técnicas, administrativas e políticas como, por exemplo, a constituição de grupo multidisciplinar. Outras ações constituem-se em um sistema de informação como, por exemplo, o monitoramento da resistência bacteriana e do uso de antibióticos. Complementando as ações básicas e o sistema de informação, são adotadas medidas restritivas, com intenção de controlar o uso de antibacterianos como, por exemplo, as justificativas para liberação de determinados antibacterianos; e medidas educativas, com intenção de melhorar o uso desses medicamentos como, por exemplo, cursos, conferências, aulas com professores convidados. [10,11,82-84]

O histórico da adoção das medidas para controlar e melhorar o uso de antibióticos nos hospitais acompanha o desenvolvimento da resistência bacteriana e o aumento dos custos da terapêutica antibacteriana. Nos anos de 1950, por exemplo, com o surgimento e a disseminação do *S. aureus* resistente nos hospitais, algumas instituições, como o St. Thomas Hospital de Londres, passaram a restringir o uso de agentes antibacterianos. Essa norma restritiva do uso de antibióticos representa um dos primeiros exemplos de política de controle de uso desses medicamentos. [71,85]

Com a introdução de novas classes de antibacterianos, nos anos de 1950 e 1960, a terapêutica antibiótica tornou-se complexa para os médicos não-especialistas, [86] além de ter aumentando de maneira substancial os custos do tratamento. Nesse período foram criados, em alguns hospitais, os comitês de antibióticos com o propósito de considerar, revisar, recomendar e definir diretrizes sobre o uso desses medicamentos. [71] Com base nas recomendações desses comitês foram adotadas medidas restritivas e educativas

com objetivo principal de contenção de custos, embora pudesse ter alguma repercussão sobre a resistência bacteriana. [71,87]

Apesar do sucesso de muitos programas institucionais para racionalizar o uso de antibióticos, algumas limitações impediram maior contribuição dessas ações em relação ao combate do surgimento da resistência bacteriana em termos globais. Enquanto as ações para racionalizar o uso de antibacterianos são limitadas aos hospitais, o uso de antibacterianos e a resistência bacteriana não têm esse limite. Os antibióticos são utilizados de maneira excessiva e abusiva na comunidade, na indústria e na agricultura. Por exemplo, segundo estimativas realizadas por membros do “Animal Health Institute” dos Estados Unidos da América em fevereiro de 2000, citado por McEwen, S.A. et al., [88] mais de oito mil toneladas de antibióticos foram utilizados na produção de alimentos de origem animal em 1998. Estima-se que na população humana tenha sido usado pouco mais de mil toneladas no mesmo período. [88]

Por outro lado, a disseminação da resistência bacteriana não se restringe às fronteiras institucionais ou geográficas. Por exemplo, um microrganismo resistente em uma região do planeta (ou em um hospital) pode rapidamente ser veiculado para outra região (ou outro hospital) seja por meio de animais, alimentos ou pessoas. [89]

Os contrastes entre os limites das políticas para racionalizar o uso de antibióticos e a abrangência do uso desses medicamentos e do surgimento e disseminação da resistência evidenciaram a necessidade de serem adotadas ações globais para o combate efetivo da resistência bacteriana.

## **AS NOVAS ABORDAGENS PARA COMBATER A RESISTÊNCIA BACTERIANA**

O problema da resistência bacteriana atingiu proporções mundiais. Microrganismos com múltiplos mecanismos de resistência aos antibióticos são encontrados nos hospitais e na comunidade em praticamente todas as partes do mundo. [48] A perspectiva real de falência das políticas baseadas somente na descoberta de novas drogas e na racionalização do uso de antibióticos em hospitais fez com que a sociedade adotasse postura diferente para confrontar-se com o problema da resistência. Entidades da sociedade civil, governos, instituições com interesses industriais e comerciais patrocinaram a elaboração de novas medidas para conhecer e combater a resistência bacteriana. Para dimensionar o problema foram estabelecidos amplos sistemas de vigilância. Em relação à resistência, são exemplos desse tipo de iniciativa o “National Antimicrobial Resistance Monitoring System” (NARMS) estabelecido em 1996 por intermédio de colaboração entre o “Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine” (FDA CVM), “U.S. Department of Agriculture” (USDA) e o “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), [90] o “International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance” (INSPEAR), [91] patrocinado pelo “Centers for Disease Control and Prevention”, fundado em 1997 e o “European Antimicrobial Resistance Surveillance System” (EARSS), [92] patrocinado pela União Européia, criado em 1998. O projeto “Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology” (ICARE), fundado em 1994, [13] e o “European Surveillance of Antimicrobial Consumption” (ESAC), criado em 2001, [93,94] nos Estados Unidos e Europa, respectivamente, são exemplos em relação ao consumo de antimicrobianos.

Com base nas informações geradas por esses e outros sistemas de vigilância foi possível perceber a dimensão do problema da resistência e do consumo de antibacterianos. Várias entidades elaboraram programas abrangentes de combate à resistência bacteriana, envolvendo a saúde humana/animal e a produção de alimentos com ações nas áreas de vigilância, prevenção, educação, pesquisa/desenvolvimento de novas drogas e regulação. São exemplos desses programas o “A Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance”, criado por uma força tarefa composta por instituições da área de saúde, agricultura e de meio ambiente do governo dos Estados Unidos da

América; [95] o “The European Community Strategy Against Antimicrobial Resistance”, [96] criado pela União Européia; e a “Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance”, elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). [97] As estratégias globais elaboradas pela OMS destinam-se à comunidade mundial e parte da premissa que o uso inapropriado dos antimicrobianos é o principal determinante da resistência antimicrobiana. Desse modo, o ponto de confluência do programa é a racionalização do uso desses medicamentos. As estratégias propostas com esse objetivo são:

- 1) O combate à infecção humana e animal por intermédio da prevenção e controle de doenças, da melhoria da qualidade do diagnóstico das doenças infecciosas, da adequação do tratamento das doenças que necessitam terapia antimicrobiana e da sensibilização e conscientização da população e dos prescritores com relação ao uso de antimicrobianos;
- 2) A garantia das drogas antimicrobianas por intermédio dos mecanismos de regulação, de uma lista de medicamentos essenciais e de um efetivo sistema de aprovação e de liberação de medicamentos;
- 3) Um sistema de monitoramento do uso e do suprimento de antimicrobianos e da resistência dos microorganismos. [98]

Essas estratégias são acompanhadas por um conjunto de sessenta e sete recomendações dirigidas aos governos, profissionais, consumidores, instituições de saúde, indústria e outros grupos interessados no combate à resistência antimicrobiana. As recomendações podem ser adaptadas de acordo com o país ou a região e deve orientar o combate à resistência antimicrobiana nesse começo de século.

No Brasil, as atividades direcionadas ao combate da resistência antimicrobiana são incipientes. Elas podem ser divididas em três grupos: iniciativas pontuais relativas ao interesse acadêmico; atividades patrocinadas por entidades privadas; e iniciativas patrocinadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os dois primeiros grupos incluem instituições de ensino/pesquisa e são direcionadas, fundamentalmente, ao monitoramento de germes resistentes em laboratórios de referência nos grandes centros urbanos do país. O Programa SENTRY, patrocinado pela indústria farmacêutica, exemplifica esse tipo de iniciativa. [54] O terceiro grupo, vinculado ao Ministério da Saúde, desenvolve dois tipos de atividades. O

estabelecimento de orientações e um sistema de vigilância da resistência bacteriana. No âmbito do estabelecimento de políticas, a ANVISA publicou um conjunto de recomendações objetivando limitar a disseminação da resistência microbiana por intermédio do uso prudente de antimicrobianos. [99] Essas recomendações são relativas aos pacientes e à comunidade em geral, aos profissionais de saúde, aos serviços de saúde, aos laboratórios de microbiologia, à medicina veterinária, à agricultura e aos órgãos reguladores. Duas ações foram efetivamente adotadas pela ANVISA. A implantação da vigilância da resistência bacteriana e a programação de dois cursos à distância, por intermédio da internet, sobre medidas de prevenção e controle de resistência microbiana/programa de uso racional de antimicrobianos e uso racional de antimicrobianos para prescritores.

O sistema de vigilância da resistência bacteriana está sendo implantado em laboratórios de microbiologia de vários hospitais da rede pública. É um sistema amplo de monitoramento da resistência chamado “Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM)”, em parceria com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e Ministério da Saúde. [16]

Em relação à vigilância do uso dos antimicrobianos, não se tem conhecimento da existência no país de sistema de monitoramento capaz de gerar dados sobre o uso de antimicrobianos na agricultura, na comunidade ou nas instituições de saúde.

As novas abordagens para combater a resistência bacteriana estão em fases muito diversas nos vários países. Nos desenvolvidos, como os Estados Unidos da América e aqueles que fazem parte da União Européia, a implantação de sistemas amplos de vigilância já ultrapassou seu estágio inicial e existem diversas ações efetivadas. Por exemplo, a proibição do uso de antibióticos na agricultura como acontece na Dinamarca [8] e as ações para diminuir o uso desnecessário de antibióticos na comunidade nos Estados Unidos da América e nos países da União Européia. [100,101] Em países em desenvolvimento, como o Brasil, as ações estão em fase inicial e há necessidade de conhecer a dimensão do problema da resistência e do uso de antibacterianos.

## **A MONITORIZAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS**

As primeiras avaliações sobre o uso dos antibióticos seguiram-se às ações iniciais de restrição do uso dessa terapêutica devido à resistência do *S. aureus*. [85] Na medida em que os custos da terapia antibiótica aumentaram, houve necessidade de restringir o uso desses medicamentos, particularmente nos hospitais. Os primeiros relatos do uso excessivo e abusivo dos antibióticos não eram acompanhados de informações sobre a frequência do consumo, embora fossem evidentes as consequências para o surgimento da resistência bacteriana. [33] As principais publicações da época continham informações sobre as toneladas de antibióticos que estavam sendo produzidas e comercializadas. Por exemplo, no início dos anos de 1950, a produção de antibióticos nos Estados Unidos da América atingiu 910 mil toneladas anuais, representando um aumento extraordinário se forem consideradas as dificuldades para a produção de penicilina no início dos anos de 1940. [46]

A partir de 1960, com a restrição do uso de alguns antibacterianos nos hospitais, surgiram as primeiras medidas de frequência de consumo de antibióticos, acompanhadas por avaliações da adequação de uso desses medicamentos. [5,102] Com base na frequência em que os antibióticos eram utilizados e, particularmente, na frequência como eram inadequadamente utilizados, foi preconizada auditoria e políticas específicas de controle e melhoria da prescrição dos antibióticos nos hospitais. [3,103]

A partir de 1970, no Brasil, também foram relatadas experiências com monitoramento do consumo de antibióticos em hospitais, acompanhados ou não por avaliação da adequação e por medidas restritivas e educativas em relação ao uso desses medicamentos. [104]

Nos anos iniciais, a principal limitação das avaliações do consumo de antibióticos era a falta de padronização e de uniformização, particularmente em relação à unidade de medida. Os resultados eram apresentados em termos de proporção de uso e de adequação. Por isso, as comparações ao longo do tempo e com outras instituições, em relação à quantidade e aos tipos de antibióticos utilizados, ficavam prejudicadas.

### **O sistema de classificação e mensuração de medicamentos ATC/DDD**

Os estudos internacionais sobre a utilização de medicamentos tornaram necessárias metodologias que permitissem avaliações independentes dos preços e formulações das

drogas. Para suprir essa necessidade, pesquisadores europeus desenvolveram, a partir de 1969, um amplo sistema de classificação de medicamentos conhecido como “Anatomical Therapeutic Chemical” (ATC). De acordo com esse sistema, os medicamentos são agrupados conforme o órgão ou sistema sobre o qual atuam (classificação anatômica). Em seguida, cada grupo é escalonado em quatro níveis segundo a ação terapêutica, farmacológica e características químicas (exemplo na tabela 3). [17] Os medicamentos são classificados de acordo com o uso terapêutico fundamental do seu ingrediente principal, buscando-se ter somente um código para cada formulação farmacêutica. No entanto, no caso dos antimicrobianos temos exceção a esta regra. A vancomicina, por exemplo, é encontrada nas classificações A e J (tabela 4). [17] Além do sistema para classificar, houve a necessidade de estimar a quantidade de medicamentos. Com este propósito foi criada uma unidade de medida, a dose diária definida (“Defined Daily Dose” – DDD). Por ser uma unidade técnica, a DDD não reflete necessariamente a dose diária prescrita ou recomendada do medicamento e só existe para drogas que tenham código na classificação ATC. Por definição a DDD é a dose média diária de manutenção para uma determinada droga, usada de acordo com a sua principal indicação em adultos. [17] Dessa forma, a DDD fornece apenas uma estimativa do consumo e pode não refletir o quadro atual de uso do medicamento. Por exemplo, a DDD não reflete o uso de medicamentos para populações especiais como os pacientes com insuficiência renal, nos quais há necessidade de ajuste da dose.

Em 1981, a OMS recomendou a utilização do sistema de classificação e mensuração “Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose” (ATC/DDD) para estudos com medicamentos. No entanto, somente a partir de 1996, a OMS reconheceu a necessidade de desenvolver o uso do sistema ATC/DDD como padrão internacional para estudos com utilização de drogas e adotou ações que possibilitaram maior integração internacional, com inclusão dos países em desenvolvimento. [105]

Tabela 3: Exemplo da classificação de medicamentos segundo a “Anatomical Therapeutical Chemical” (ATC).<sup>1</sup>

Códigos ATC	Níveis	Descrições
J	Anatômico	Agentes antiinfeciosos para uso sistêmico
J01	Terapêutico	Agentes antibacterianos para uso sistêmico
J01C	Farmacológico	Antibacterianos betalactâmicos, penicilinas
J01CR	Químico	Combinação de penicilinas, incluindo inibidores de betalactamases
J01CR01	Substância química	Ampicilina e inibidor de enzima

<sup>1</sup> Baseado na referência [17]

Tabela 4: Classificação da vancomicina em dois grupos da “Anatomical Therapeutical Chemical” (ATC).<sup>1</sup>

Níveis	Grupo A (Trato alimentar e metabolismo)	Grupo J (Antiinfeciosos para uso sistêmico)
Anatômico	A: Trato alimentar e metabolismo	J: Antiinfeciosos para uso sistêmico
Terapêutico	A07: Agentes antidiarréicos, antiinflamatório/antiinfeciosos intestinais	J01: Antibacterianos para uso sistêmico
Farmacológico	A07A: Antiinfeciosos intestinais	J01X: Outros antibacterianos
Químico	A07AA: Antibióticos	J01XA: Glicopeptídeos antibacterianos
Substância química	A07AA09: Vancomicina – (uso oral)	J01XA01: Vancomicina – (uso parenteral)

<sup>1</sup> Baseado na referência [17]

Apesar das vantagens, a utilização do sistema ATC/DDD apresenta algumas limitações. Nos estudos sobre uso de antibacterianos, além da dificuldade que pode ser ocasionada pela classificação de uma substância antibacteriana em mais de um grupo, como é o caso da vancomicina, as limitações se referem principalmente à utilização da DDD. Por exemplo, a unidade de medida não reflete as doses de medicamentos utilizadas em crianças e no uso profilático do antibiótico; em determinadas situações, a dose diária prescrita é inferior ou superior à dose diária definida, superestimando ou subestimando, respectivamente, a quantidade de antibacteriano utilizada. [106]

Além das limitações próprias do sistema ATC/DDD, há problemas com sua utilização. Alguns estudos passaram a utilizar a sigla DDD, com referência à dose diária definida, mas não utilizam a DDD correspondente ao sistema ATC/DDD. O projeto ICARE (“Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology”), por exemplo, no período de 1995 a 2003, utilizava um sistema de mensuração diferente do preconizado pela OMS, [107] impossibilitando a comparação dos resultados encontrados nos hospitais estadunidenses.

O sistema de classificação e mensuração ATC/DDD vem sendo usado há mais de três décadas em estudos sobre utilização de medicamentos. [105] Neste período, o sistema tem se mostrado apropriado em diversas situações como comparações nacionais e internacionais sobre a utilização de medicamentos, avaliação de tendência temporal na utilização de drogas, avaliação do impacto de certos eventos sobre o uso de medicamentos e estudos sobre segurança de drogas. [108] Dessa forma, o sistema tem se firmando como padrão internacional nos estudos sobre utilização de medicamentos.

### **As bases para os sistemas de vigilância de antibióticos**

Medir o consumo de antibióticos de forma sistemática e contínua, de modo que permita estabelecer padrões para comparação entre as instituições (“benchmarking”) ou para implantar e avaliar políticas de racionalização da terapêutica antibacteriana pressupõe a padronização das etapas do processo. A definição da fonte e da coleta dos dados, da unidade de medida dos antibióticos e do nível de agregação dos dados são passos essenciais para a uniformização da vigilância. [108-111]

Existem algumas fontes de dados para mensurar o consumo de antibióticos. Na dependência dos objetivos do sistema de vigilância e da disponibilidade de recursos, os dados podem ter origem nas informações da indústria farmacêutica, empresas

fornecedoras de medicamentos, serviços de farmácia dos hospitais e registros dos prontuários dos pacientes.

As indústrias farmacêuticas e as empresas fornecedoras de medicamentos têm dados sobre a quantidade de embalagens de medicamento vendidas e esses dados podem ser obtidos. No entanto, as informações geradas podem não ser apropriadas para comparação entre países ou hospitais, uma vez que os dados fornecidos não levam em conta as variações existentes na quantidade de medicamento por embalagem. [110]

Os serviços de farmácia dos hospitais podem fornecer dados sobre o volume de aquisição de antibióticos, os gastos financeiros da instituição com a compra de medicamentos e sobre a quantidade de antibióticos liberada para cada setor do hospital. No entanto, é fundamental que os dados sobre dispensação de medicamentos reflitam a utilização. Isso é obtido quando a farmácia consegue fazer as correções referentes aos retornos, perdas de validade ou trocas de medicamentos. [108,111]

As anotações dos prontuários podem fornecer dados mais acurados sobre a utilização de antibióticos e outras características dos pacientes como dados demográficos, estado da doença, motivo da internação, resultado e adequação da terapia antibiótica. No entanto, a coleta de dados pode ser bem mais trabalhosa caso não estejam informatizados. [108,111]

Qualquer que seja a fonte dos dados, a coleta deve ser padronizada, completa e precisa, de modo que possam gerar informações comparáveis e confiáveis.

Para aferir a quantidade de antibióticos utilizada existem várias unidades. Valores como custos dos medicamentos, número de embalagens, número de prescrições e volume em gramas podem ser empregados. No entanto, devido às variações nos custos dos antibióticos e nas quantidades de medicamento presentes nas embalagens nos diferentes países, os valores financeiros e as embalagens não se prestam para comparações de utilização de antibióticos. O número de prescrição permite avaliar a proporção de pacientes que estão usando antibióticos, mas não padroniza a quantidade de medicamento utilizada. O volume em gramas é o que apresenta maior utilidade em termos de vigilância, porque pode ser transformado em uma das unidades padronizadas, como a DDD, [17] possibilitando a comparação da quantidade aferida. [108,111]

Com vistas a eliminar as flutuações relacionadas ao tamanho da população, é importante transformar a quantidade de antibacterianos avaliada por meio da DDD em uma taxa.

Como denominador para composição desse indicador de consumo, é recomendada a utilização do número de habitantes-dia, para estudos na comunidade e em pacientes atendidos ambulatorialmente, e o número de leitos-dia ou de pacientes-dia, para estudos em hospitais. [108,111]

Em relação ao nível de agregação dos dados, os indicadores sobre a utilização de antibióticos, como a taxa de consumo por pacientes-dia, precisam ser estratificados, pelo menos, em relação aos antibacterianos e ao hospital. Dessa maneira os indicadores podem ser empregados como padrão ou como orientação para implantar e avaliar políticas de racionalização da terapêutica antibacteriana.

No que se refere aos antibacterianos, recomenda-se a utilização do sistema de classificação ATC. [17] Em relação ao hospital, os indicadores de consumo de antibióticos devem ser estratificados de acordo com os setores, preferencialmente relacionando-os às categorias de pacientes. Um exemplo de estratificação do indicador de consumo conforme as características dos pacientes seria a taxa de consumo de penicilinas/inibidores de betalactamases na unidade de terapia intensiva geral, não-especializada.

Com a padronização das etapas do processo e buscando atender às prerrogativas básicas de um bom sistema de vigilância (simplicidade, flexibilidade, representatividade, oportunidade e utilidade), [109] pode-se conhecer o consumo de antibacterianos em comunidades e hospitais.

### **Os principais sistemas de vigilância do consumo de antibacterianos**

A vigilância sobre o consumo de antibacterianos foi instituída há pouco mais de uma década e está particularmente desenvolvida na Europa. São exemplos desses sistemas de vigilância o STRAMA (“Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance”) na Suécia, o DANMAP (“Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme”) na Dinamarca e o SWAB (“Dutch Working Party on Antibiotic Policy”) na Holanda.

O STRAMA (<http://en.strama.se>) foi fundado em 1995, refletindo o consenso entre vários grupos interessados no problema da resistência bacteriana. A intenção do programa foi criar uma organização descentralizada para obter reconhecimento nacional e facilitar atividades de vigilância e projetos em nível local. A partir de 2000 a iniciativa (STRAMA) passou a ser mantida pelo governo e o trabalho tem sido desenvolvido de

acordo com as metas propostas no plano nacional para o combate da resistência aos antibióticos. O grupo que gerencia o programa tem ampla representação, incluindo membros do governo, de instituições médicas, veterinárias, da agricultura e da indústria. A fonte de dados do STRAMA é uma corporação, a “National Corporation of Swedish Pharmacies”, e é utilizado o sistema de classificação ATC/DDD. Como denominadores são empregados o número de habitantes-dia e o número de pacientes-dia. Os dados são apresentados em relação ao atendimento primário e hospitalar. [9]

Em 1999 surgiu, no âmbito do STRAMA, o projeto ICU-STRAMA com objetivo de obter informação sobre demografia, política e uso de antibiótico, controle de infecção e resistência bacteriana em UTI da Suécia. A partir de 2005 todas as UTI que fazem parte dos países da União Européia foram convidadas a participar e o projeto foi denominado “Controlling Antibiotic Resistance in ICU” – CARE-ICU (<http://ipse.univ-lyon1.fr/>).

O DANMAP (<http://www.danmap.org/>) é um programa integrado de vigilância e pesquisa para consumo de antimicrobianos e para resistência bacteriana em animais, nos alimentos e no homem, estabelecido em 1995 por iniciativa conjunta de três Ministérios: Alimentação, Agricultura e Pesca, e Saúde. Dentre os seus objetivos encontra-se o monitoramento do consumo de antimicrobianos na produção de alimentos e no uso humano. A fonte de dados do programa é a Agência de Medicamentos da Dinamarca (“Danish Medicine Agency”) que recebe relatórios sobre o uso de antimicrobianos de todas as farmácias do país. O programa utiliza o sistema de classificação ATC/DDD (versão 2005, para a última publicação) e como denominadores são empregados o número de habitantes-dia e o número de leitos-dia. Os dados são estratificados em consumo nos animais e nos homens. No caso do consumo humano são apresentados os dados do

consumo total, na atenção primária e nos hospitais. [112]

O SWAB (<http://www.swab.nl/swab/swabcms.nsf/showfs/foreign>) foi estabelecido em 1996 por três sociedades (“Netherlands Society for Infectious Diseases”, “Netherlands Society of Hospital Pharmacists” e “Netherlands Society for Medical Microbiology”) com objetivo de gerenciar, limitar e prevenir a emergência de resistência bacteriana entre as espécies de microrganismos importantes, em termos médicos, na Holanda. A fonte de dados é a “Foundation for Pharmaceutical Statistics” (pacientes ambulatoriais – atenção primária) e das farmácias hospitalares (pacientes internados). Os dados são

disponibilizados em números de DDD e é utilizado o sistema de classificação ATC/DDD. Os denominadores utilizados são os números de habitantes-dia (pacientes ambulatoriais – atenção primária) e de pacientes-dia e de admissão (pacientes internados). Os dados são apresentados em relação ao atendimento primário e hospitalar. [113]

O projeto de maior abrangência envolvendo a vigilância do consumo de antibacterianos encontra-se no continente europeu: o “European Surveillance of Antimicrobial Consumption” (ESAC). Fundado em novembro de 2001, sob o patrocínio da Comissão Européia, o ESAC tem como objetivo principal coletar dados padronizados, harmonizados e comparáveis sobre o consumo de antibióticos em países da Europa. [114]

Durante a fase piloto do projeto (novembro de 2001 a outubro de 2003), foram adotadas ações para harmonizar os registros sobre o consumo de antibióticos em países do continente europeu, em ambulatorios e hospitais. Dados retrospectivos sobre o consumo de antibióticos sistêmicos empregados em humanos foram coletados trimestralmente em 31 países para o período de 1997 a 2001. A agregação dos dados foi realizada em nível da substância ativa, limitada à classe J01 da classificação ATC/DDD (versão 2002) e os dados foram estratificados, em cada país, em níveis ambulatorial e hospitalar. A quantidade de antibiótico consumida foi expressa em DDD. O denominador utilizado foi o número de habitantes na metade do ano em cada país. [115]

Nos ambulatórios, 21 países forneceram dados capazes de serem comparados internacionalmente (dados válidos, disponibilizados em DDD e dados com pequenos vieses, disponíveis em DDD) durante pelo menos um ano. [114] As principais fontes de dados foram os sistemas de reembolso de medicamentos (48,8%). Por outro lado, nos hospitais, 14 países forneceram dados capazes de serem comparados internacionalmente durante pelo menos um ano. A principal fonte de dados foi a farmácia hospitalar (65,2%). [114]

Os resultados da primeira fase do projeto, referentes ao consumo nos ambulatórios, encontram-se no endereço do projeto ESAC na internet ([www.esac.ua.ac.be](http://www.esac.ua.ac.be)). [114]

Na segunda fase do projeto (2004-2007) os principais objetivos são: consolidar a coleta contínua de dados sobre o consumo de antibióticos em todos os países europeus, para ambulatórios e hospitais; divulgar as informações adquiridas sobre o consumo de

antibióticos por intermédio de um endereço interativo na internet; e desenvolver indicadores de uso de antibióticos baseados nos dados de consumo, validar esses indicadores e utilizar um núcleo desses indicadores para informar aos países participantes do projeto. [114]

Nos Estados Unidos da América, o exemplo de sistema de vigilância sobre o consumo de antimicrobianos é o Projeto ICARE (<http://www.sph.emory.edu/ICARE/index.php>), lançado em 1995 por meio de uma cooperação entre o “Centers for Diseases Prevention and Control” e a “Rollins School of Public Health” da Universidade de Emory. Esse projeto, até a sua terceira fase (1995 – 2000), possuía um componente epidemiológico. Um dos seus objetivos foi coletar dados sobre o uso de antibióticos em hospitais, separados em pacientes de UTI, não-UTI (representando as outras áreas do hospital) e ambulatoriais. A fonte dos dados foi a farmácia hospitalar e não foi utilizada inicialmente a classificação ATC/DDD. [107] O denominador empregado foi o número de pacientes-dia. Os dados foram apresentados em relação aos pacientes de áreas não-UTI e de UTI com seus respectivos tipos: coronariana, cardiorácica, hematológica/oncológica/transplante, médica, médico-cirúrgica, neurológica e cirúrgica. [47]

A partir de 2001, os dados de 45 hospitais estadunidenses que participavam do sistema de vigilância das infecções hospitalares (“National Nosocomial Infections Surveillance” - NNIS) foram incorporados ao relatório anual com objetivo de servirem como parâmetros para comparação (“benchmarking”). No último relatório, os dados do Projeto ICARE e do componente NNIS/AUR (“Antimicrobial Use and Resistance”) utilizaram a DDD recomendada pela OMS com algumas adaptações. [47]

Na Alemanha existem dois projetos na área de vigilância do consumo de antibióticos e resistência bacteriana. O “Medical Antibiotic Use and Surveillance and Evaluation” – MABUSE (<http://www.mabuse-verlag.de/>) e o “Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units” – SARI (<http://www.sari-antibiotika.de/>). [116]

O projeto MABUSE objetiva integrar vigilância e pesquisa sobre o uso de antibiótico e resistência bacteriana em ambulatórios e hospitais em nível local. [116] A maioria dos hospitais que participam do projeto tem menos de 400 leitos e não são universitários. [117] A fonte de dados é a farmácia hospitalar e a classificação ATC/DDD é utilizada

para quantificar os antibióticos. O denominador empregado é o número de pacientes-dia. Os dados são apresentados em relação aos serviços médicos e aos tipos de UTI (médica, cirúrgica ou interdisciplinar).

O projeto SARI foi lançado em 2000 com objetivo de fornecer dados sobre o consumo de antibióticos e de resistência bacteriana em UTI [15] dos hospitais que participam do sistema de vigilância de infecção hospitalar alemão (“German Nosocomial Infection Surveillance System” – KISS). [118] A maioria dos hospitais que participam do projeto tem mais de 800 leitos e são universitários. [117] A fonte de dados sobre o consumo de antibióticos é a farmácia hospitalar e o sistema de classificação ATC/DDD é utilizado para aferir a quantidade de antibacterianos. Como denominador é empregado o número de pacientes-dia. Os dados são apresentados em relação aos tipos de UTI (médica, cirúrgica ou interdisciplinar). [119]

A partir da padronização e da uniformização do processo de monitoramento do consumo de antibacterianos surgiram sistemas de vigilância amplos que possibilitam comparar e avaliar o uso desses medicamentos na comunidade e nos hospitais. Além disso, os resultados desses estudos permitem aos países em desenvolvimento, como o Brasil, utilizar essas informações como “benchmarking” com objetivo de melhorar o uso de antibióticos.

## **O PADRÃO DE CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS NOS HOSPITAIS E NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA**

O padrão de consumo de antibacterianos significa a descrição do uso desses medicamentos em termos de frequência, de distribuição e dos fatores relacionados. A partir dos resultados dessa pesquisa epidemiológica básica, outros estudos podem ser realizados em populações específicas para testar hipóteses. Além disso, grupos de risco podem ser identificados e há possibilidade de serem adotadas ações para melhorar e controlar o uso dos antibacterianos. Os estudos que mais se aproximam desse conceito são aqueles realizados nos países da Europa. O programa STRAMA, por intermédio de seu relatório anual (SWEDRES, 2006), [9] pode ilustrar a execução da pesquisa epidemiológica básica e dos estudos complementares. De acordo com o SWEDRES, [9] a taxa global de consumo de antibacterianos na Suécia foi 17,1 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia. O uso ambulatorial foi responsável por aproximadamente 90% da utilização de antibacterianos e a taxa de consumo foi 15,3 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia. No ambulatório, o grupo de antibacterianos mais usados na faixa etária de 0 – 6 anos foi o das penicilinas sensíveis às beta-lactamases (3,6 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia). No entanto, a distribuição do consumo de antibacterianos nessa faixa etária por condados e municípios da Suécia, evidenciou grande variação no número de prescrições de antibióticos entre algumas regiões. Por isso, foi iniciada uma investigação, comparando as crianças vivendo em municípios com baixas taxas com aqueles com taxas elevadas na tentativa de identificar fatores que possam explicar as diferenças na quantidade de prescrição. [9]

No mesmo relatório anual, a taxa de consumo de antibacterianos nos hospitais foi 1,6 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia. Os dois grupos de antibacterianos mais consumidos foram o das cefalosporinas e o das penicilinas resistentes às beta-lactamases, [9] sendo que, nas UTI, ocorreram as maiores taxas de consumo de antibacterianos. [13,120] Para conhecer, melhorar e controlar o consumo desses medicamentos nas UTI, foi elaborado um programa nacional em 1999, o ICU-STRAMA, um desdobramento específico para UTI do projeto STRAMA. [121]

A realização de estudos como os efetivados nos países da Europa exigem um nível de organização que pode não existir em outras partes do mundo, em particular nos países em desenvolvimento. Por isso, a maioria das pesquisas sobre a epidemiologia do uso de antibacterianos apresenta somente alguns aspectos, como a taxa de consumo e os grupos

de antibacterianos mais consumidos de acordo com os setores do hospital. Por exemplo, o relatório anual do projeto ICARE e do componente NNIS/AUR (ICARE/NNIS/AUR) dos Estados Unidos da América apresenta as taxas de consumo por grupos de antibacterianos em pacientes internados e por tipo de UTI. [47] Os resultados desse tipo de estudo permitem comparações mais gerais como em relação à quantidade e aos grupos de antibacterianos utilizados de acordo com o setor do hospital.

A maioria das pesquisas publicadas que pode ser utilizada para comparar o consumo de antibacterianos entre instituições não está vinculada aos sistemas de vigilância organizados, utiliza-se de informações de uma amostra não aleatória de hospitais e é realizada por grupo de pesquisadores independentes. Dessa forma, os estudos podem apresentar variações importantes em questões básicas de metodologia, impossibilitando ou dificultando comparações. Para conhecer as bases metodológicas (fontes de dados, padronização da unidade de medida e indicador empregado) utilizada nos estudos sobre o consumo de antimicrobianos publicados na literatura e, secundariamente, o padrão de consumo de antimicrobianos nos hospitais e nas UTI, procedeu-se uma pesquisa sistemática na base de dados MEDLINE (ANEXOS 1 e 2 E TABELAS 1A, 1B e 2A), compreendendo o período de janeiro de 1975 a julho de 2007.

### **O padrão de consumo de antibacterianos nos hospitais**

Para conhecer as bases metodológicas utilizadas nos estudos sobre consumo de antibacterianos nos hospitais, foram identificadas 38 publicações em inglês, espanhol ou português que avaliaram o uso de antibacterianos com o emprego da DDD (ANEXO 1 e Tabela 1A). A maioria dos estudos (57,9%) originou-se de países da Europa. O período coberto pelas publicações foi de 24 anos (1979 a 2003). A farmácia representou a fonte de dados mais freqüente (65,8%) e a unidade de medida empregada nos estudos correspondeu à dose diária definida (DDD) recomendada pela OMS em 84,2% das ocasiões. Como denominador foi empregado pacientes-dia ou leitos-dia na maioria das vezes (92,1%).

Para atender ao segundo objetivo – conhecer o padrão de consumo de antimicrobianos nos hospitais – foram eliminados os artigos que empregaram DDD não pertencente ao sistema ATC/DDD (falsa DDD), [12,122-126] os estudos que não usaram o número de pacientes-dia ou leitos-dia como denominador do índice de consumo de antibacterianos [127-129] e os que avaliaram a utilização de um grupo restrito de antibacterianos. [130-

134] Foram incluídos na análise os relatórios de programas de vigilância disponibilizados em inglês, como o da Suécia (STRAMA) [9], da Dinamarca (DANMAP) e [112] da Holanda (SWAB), [113] totalizando 27 publicações (ANEXO 1 e Tabela 1B).

Devido à importância do projeto ESAC (“European Surveillance of Antibiotic Consumption”) e a impossibilidade de comparação entre os resultados da primeira fase do projeto com a literatura, os dados dos estudos publicados e dos relatórios de programas de vigilância foram analisados separadamente dos resultados do projeto ESAC. [129] Para essa análise, foram comparados os principais encontros dos países europeus com os principais resultados dos países de fora da Europa.

Nos 27 estudos e relatórios analisados estiveram representados 12 países da Europa e cinco países de fora do continente europeu. A mediana das taxas de consumo foi 49,6 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia (Figura 1).

Nos países da Europa, não houve grandes diferenças nas taxas globais de consumo de antibacterianos. Países como Suécia, [9] Noruega, [135] Dinamarca, [112,136] Holanda, [113,137,138] Alemanha, [139,140] Suíça, [141,142] França, [143] Espanha, [144,145] Itália, [146] Croácia [147,148] e Estônia [149] revelaram valores que oscilaram entre 20,9 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia e 95,3 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia (percentis 10 e 90, respectivamente) das taxas globais de consumo de antibacterianos em hospitais. No entanto, o resultado de um estudo realizado na Lituânia, [150] ficou abaixo do limiar inferior dessa faixa de valores (Figura 1).

Outro aspecto importante revelado pelos estudos e relatórios publicados em países da Europa foi o aumento das taxas globais de consumo de antibacterianos com o passar do tempo. Por exemplo, no período de 1997 a 2005, as taxas de consumo de antibacterianos aumentaram 49,5% e 48,2%, na Suécia [9] e na Dinamarca, [112] respectivamente. Na Holanda, nos períodos de 1991 a 1996 e de 1997 a 2002, os aumentos nas taxas de consumo foram de 13,9% [137] e de 23,9%, [138] respectivamente.

A avaliação dos grupos de antibacterianos mais consumidos apresenta alguma dificuldade, pois a classificação empregada pelos autores para agrupar os antibacterianos não é uniforme (Tabela 1B, nos anexos). Os grupos de antibacterianos mais utilizados nos países da Europa foram: J01C (Antibacterianos beta-lactâmicos,

penicilinas). Neste grupo destacaram-se as penicilinas/inibidores de beta-lactamases, as penicilinas sensíveis e resistentes às beta-lactamases e as penicilinas de amplo espectro; J01DB (cefalosporinas e substâncias relacionadas), com destaque para a cefuroxima; e J01M (antibacterianos quinolonas).

Para a análise dos resultados sobre o padrão de consumo de antibacterianos em países que não fazem parte da Europa, avaliamos cinco estudos e um relatório publicados. Com as exceções do relatório produzido pelo projeto ICARE para o componente NNIS/AUR (ICARE/NNIS/AUR) [47] e das pesquisas realizadas nos Estados Unidos da América [106] e em Israel, [151] cujos dados referem-se aos períodos de 1998 – 2004, 2002 – 2003 e de 1997 – 2000, respectivamente, os outros estudos foram realizados nas décadas de 1980 e 1990.

As taxas globais de consumo de antibacterianos no Brasil (104,5 DDD<sub>100</sub> leitos-dia) [18] e no Irã (101,9 DDD<sub>100</sub> leitos-dia) [152] ficaram acima da maioria dos indicadores encontrados em outros países (Figura 1). Os valores observados nos Estados Unidos da América (79,2 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia) [106] e em Israel (93,7 DDD<sub>100</sub> leitos-dia), [153] apesar de elevados, encontram-se dentro da faixa dos 80% mais observados. O relatório ICARE/NNIS/AUR não forneceu a taxa global de consumo de antibacterianos (Figura 1).

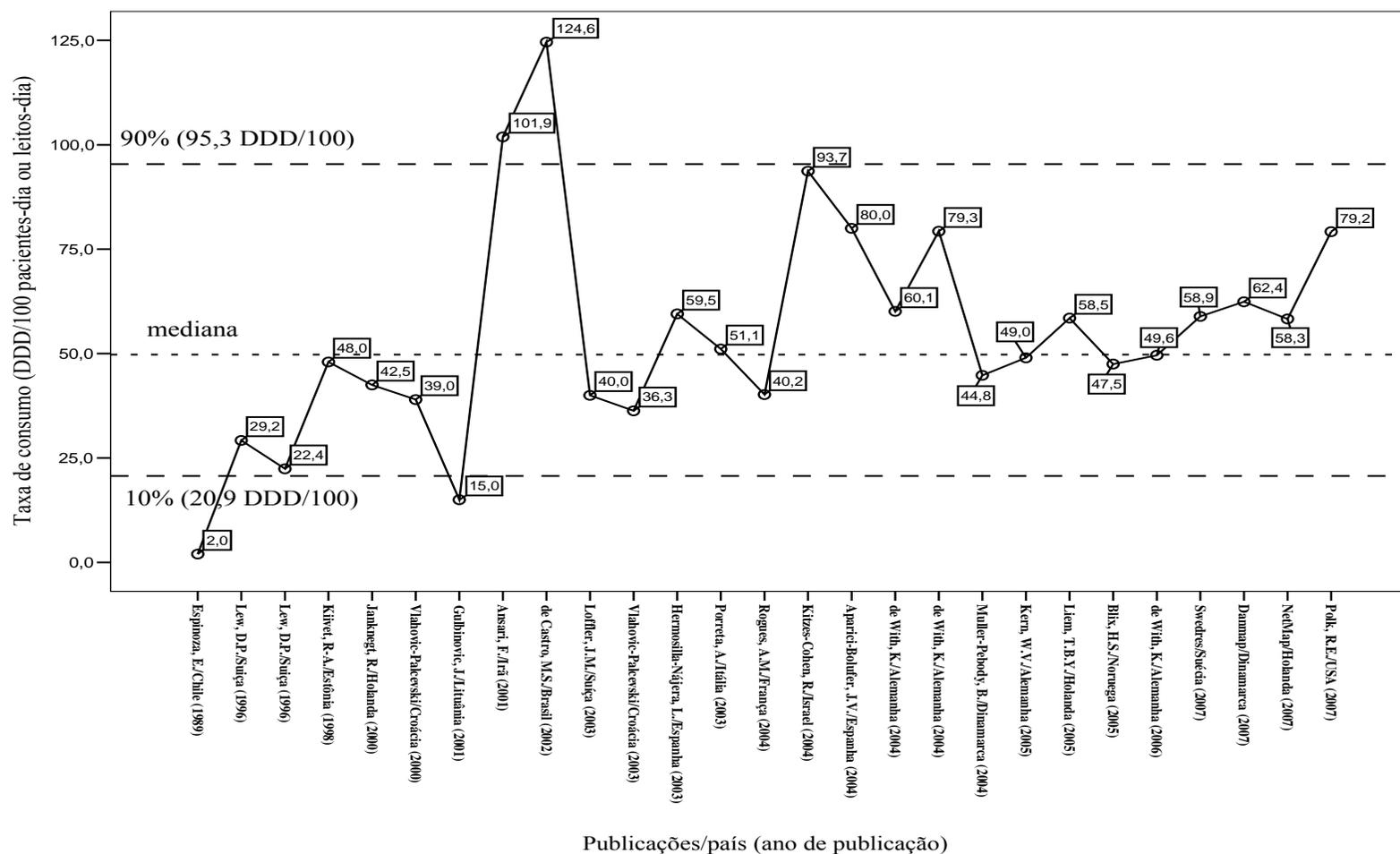
Os valores dos indicadores de consumo de antibacterianos relatados em um hospital universitário do Chile, em 1984 e 1987 (2,8 e 2,0 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia, respectivamente), [151] não parecem corretos porque se situam muito abaixo dos indicadores encontrados em outros países.

Nas áreas fora das UTI dos hospitais estadunidenses que participaram do ICARE/NNIS/AUR apareceram entre os grupos de antibacterianos mais consumidos o grupo ampicilina (inclui ampicilina e amoxicilina associadas ou não aos inibidores de beta-lactamases), as fluorquinolonas, as cefalosporinas de 1<sup>a</sup>. geração e as cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. geração. [47] Nos outros países, os antibacterianos mais utilizados foram ampicilina, cefazolina e gentamicina (Irã), penicilinas, aminoglicosídeos e cefalosporinas (Chile) e penicilinas de amplo espectro, penicilinas sensíveis às beta-lactamases e aminoglicosídeos (Brasil). No entanto, esses dados referem-se às décadas de 1980 e de 1990.

As principais comparações que podem ser realizadas nesses dois grupos de estudos – um dos países pertencentes à Europa e o outro não pertencente – são relativas às taxas de consumo e aos grupos de antibacterianos mais utilizados. Nos hospitais de países que não fazem parte da Europa, as taxas de consumo de antibacterianos situaram-se entre 79,2 DDD<sub>100</sub> e 124,6 DDD<sub>100</sub> leitos-dia ou pacientes-dia. Esses valores ficaram de 20,4% a 151,8% acima da mediana das taxas de consumo de antibacterianos (Figura 1). Os antibacterianos mais utilizados nos países da Europa, notadamente naqueles situados ao norte do continente, apresentaram menor espectro de atividade, como as penicilinas sensíveis e resistentes às beta-lactamases, e as cefalosporinas de 2<sup>a</sup>. geração. Por outro lado, nos Estados Unidos da América, que deve refletir o que acontece em outros países fora do continente europeu, apareceram as fluorquinolonas, além das penicilinas/inibidores de beta-lactamases, atualmente um dos grupos de antibacterianos mais utilizados nos hospitais da Europa e de fora daquele continente.

As diferenças no consumo observadas nesses estudos sugerem que a menor utilização de antibacterianos em países que fazem parte da Europa, em particular aqueles da região norte do continente europeu, pode ser resultado das ações desenvolvidas com objetivo de melhorar e controlar o uso dos antibióticos naquele continente.

Figura 1: Distribuição das taxas de consumo de antibacterianos em hospitais segundo os valores encontrados nas publicações/país.



## **O padrão de consumo de antibacterianos nos hospitais segundo o “European Surveillance of Antibiotic Consumption” – ESAC**

Para complementar a avaliação do padrão de consumo de antibacterianos nos países da Europa, os resultados publicados da primeira fase do projeto ESAC, referentes aos hospitais, foram analisados. Os dados agregados em nível nacional foram coletados retrospectivamente a partir de diversas fontes, incluindo os fabricantes e distribuidores de medicamentos, as organizações de pesquisa de mercado, o sistema de reembolso e as farmácias hospitalares. Para classificar e aferir a quantidade de antibacterianos foi empregado o sistema ATC/DDD, versão 2003. O denominador utilizado para calcular a taxa de consumo foi o número de habitantes-dia. [129]

A publicação em nome do ESAC trouxe a análise de dados de 15 países: sete estados membros tradicionais da União Européia (Bélgica, Dinamarca, Grécia, Finlândia, França, Luxemburgo e Suécia), seis de novos estados membros da União Européia (Estônia, Hungria, Malta, Polônia, Eslováquia e Eslovênia) e dois estados não membros da União Européia (Croácia e Noruega). O consumo hospitalar de antibacterianos representou 6,4% a 10,7% do total consumido nos países analisados. A mediana das taxas globais de consumo de antibacterianos, em 2002, foi 2,1 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia. Os valores extremos corresponderam à Noruega e Suécia (1,3 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia) e à Finlândia e França (3,9 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia). [129]

Existiram variações importantes em relação aos grupos de antibacterianos mais utilizados. A proporção de uso das penicilinas variou entre 36% e 57%. Na França, por exemplo, a taxa de consumo do grupo das penicilinas foi maior do que a taxa global de consumo de antibacterianos de sete países (Eslovênia, Malta, Dinamarca, Eslováquia, Hungria, Suécia e Noruega). [129]

As mais altas proporções de uso do grupo das cefalosporinas ficaram em torno de 30% e ocorreram na Grécia e em Luxemburgo. Por outro lado, foi baixa a proporção de uso de cefalosporinas na França (8%). Também merecem destaque as proporções de uso das quinolonas: mais alta na Finlândia (17%) e mais baixa na Noruega (4%). [129]

No grupo das penicilinas, aquelas resistentes às beta-lactamases representaram 40% do total utilizado na Suécia e na Noruega, países com baixas taxas de consumo de antibacterianos em hospitais. As combinações penicilinas/inibidores de beta-lactamases foram muito utilizadas (80% ou mais) na Bélgica e em Luxemburgo. [129]

No grupo das cefalosporinas, países como Dinamarca, Estônia, Finlândia, Croácia, Suécia e Malta utilizaram principalmente aquelas de 1<sup>a</sup> e de 2<sup>a</sup>. gerações (80% ou mais). Ao contrário, Polônia, Bélgica, Eslovênia, França e Hungria utilizaram mais de 30% de cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. e de 4<sup>a</sup>. gerações. [129]

O consumo de alguns grupos de antibacterianos, que são utilizados principalmente em hospitais (cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. e de 4<sup>a</sup>. gerações, carbapenêmicos, monobactâmicos, aminoglicosídeos e glicopeptídeos), foi avaliado em 15 países. As taxas de consumo desse grupo de antibacterianos variaram entre 0,08 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia na Suécia e 0,43 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia na Grécia, com mediana de 0,27 DDD<sub>1000</sub> habitantes-dia. [129]

Com os dados de dez países foi possível avaliar a tendência temporal da média da taxa global de consumo de antibacterianos. No período de 1997 a 2002 os valores se mantiveram relativamente estáveis, ao contrário do que foi observado nos estudos realizados em países da União Européia, incluindo Suécia, Dinamarca e Holanda. [9,112,113]

No entanto, o uso de carbapenêmicos, glicopeptídeos e das cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. e 4<sup>a</sup>. gerações aumentou progressiva e significativamente no período de 1997 a 2002 nos dez países analisados. [129]

Em termos de informação complementar aos estudos publicados sobre o consumo de antibacterianos dos países da Europa, os dados da 1<sup>a</sup>. fase do projeto ESAC evidenciaram que alguns países utilizaram até três vezes mais antibacterianos do que outros, como foi o caso da França em relação à Noruega e Suécia. Outro aspecto importante foram as variações nas taxas de consumo de alguns grupos de antibacterianos, que são utilizados principalmente em hospitais, como por exemplo, o uso das cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. e 4<sup>a</sup>. gerações que aumentaram em vários países.

Apesar da importância do conjunto de informação gerado pelos dados do projeto ESAC, existem algumas limitações. Países como Alemanha, Espanha e Inglaterra não tiveram seus dados incluídos na análise por dificuldades na validação. Do ponto de vista da possibilidade de comparação com dados de outros hospitais, a mais importante é a utilização do número de habitantes-dia como denominador da taxa de consumo de antibacterianos. Na avaliação do consumo hospitalar, para facilitar as comparações e as avaliações do padrão de consumo, é recomendado expressar os resultados em termos de

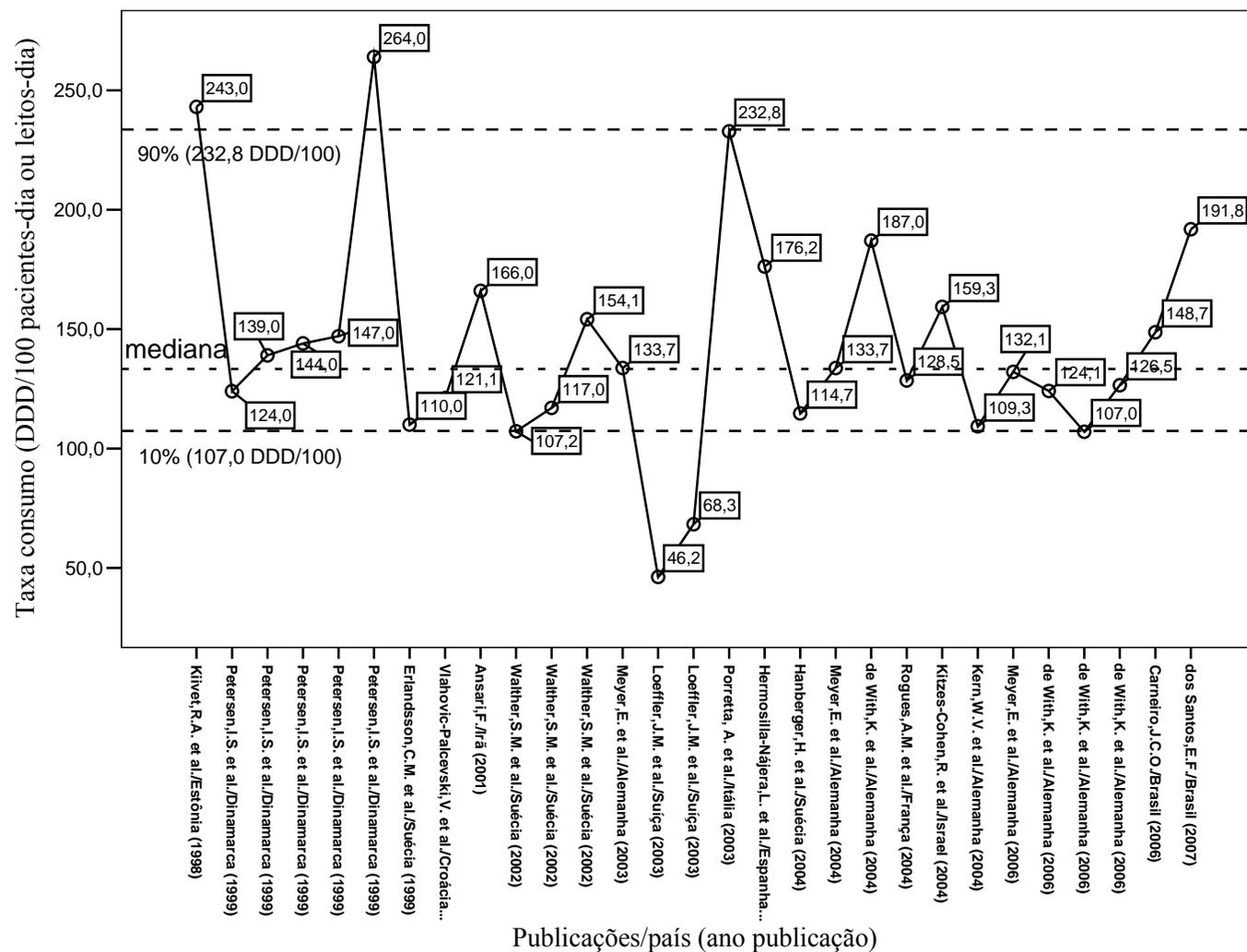
pacientes-dia ou leitos-dia. A utilização de outro denominador, além de não refletir com fidelidade a população sob risco, dificulta a comparação com os dados de outras nações, particularmente aquelas fora da Europa.

### **O padrão de consumo de antibacterianos nas UTI**

Para conhecer o padrão de consumo de antibacterianos nas UTI, foram identificadas 22 publicações em inglês, espanhol ou português que empregaram a DDD, conforme recomendado pela OMS. A maioria dos estudos (77,3%) originou-se de países da Europa. O período coberto pelas publicações foi de dez anos (1998 – 2007) e a farmácia representou a fonte de dados mais freqüente (68,2%). Todos os estudos empregaram o número total de pacientes-dia ou de leitos-dia como denominador.

Nos 22 estudos analisados estiveram representados nove países da Europa e quatro países de fora do continente europeu. A mediana das taxas de consumo de antibacterianos foi 133,7 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia. Duas taxas de consumo de antibacterianos, relativas aos estudos realizados na Estônia e na Dinamarca situaram-se acima de 232,8 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia (percentil 90) e a taxa de consumo de antibacterianos de um estudo realizado na Itália foi exatamente 232,8 DDD<sub>100</sub>. E duas taxas de consumo de antibacterianos, relativas ao estudo realizado na Suíça, ficaram abaixo de 107,2 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia (percentil 10) (Figura 2).

Figura 2: Distribuição das taxas de consumo de antibacterianos em UTI segundo os valores encontrados nas publicações/países.



Somente os estudos realizados na Alemanha, Israel e no Brasil especificaram taxas de consumo para UTI interdisciplinares (médico-cirúrgicas ou gerais). Os Estados Unidos da América registraram taxas de consumo de grupos específicos de antibacterianos para as UTI médico-cirúrgicas. Por outro lado, a maioria dos estudos não especificou o tipo de UTI na expressão dos resultados das taxas de consumo de antibacterianos ou a classificação do tipo de UTI não correspondeu às UTI interdisciplinares (médico-cirúrgicas ou gerais).

Na Alemanha as taxas de consumo de antibacterianos em UTI interdisciplinares apresentaram valores distintos, na dependência do tipo de hospital que predominou na amostra selecionada para o estudo. Quando houve predomínio de hospitais regionais (projeto MABUSE), a média da taxa de consumo foi 109,3 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia. [139] Quando, ao contrário, houve predomínio de hospitais universitários (projeto SARI), a mediana da taxa de consumo foi 133,8 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia. [119] Em Israel, a média da taxa de consumo de antibacterianos na UTI geral de um hospital universitário foi 159,3 DDD<sub>100</sub> leitos-dia. [153] No Brasil, as taxas de consumo em UTI gerais foram 148,7 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia no hospital público [154] e 191,8 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia no hospital privado. [155]

Na Suécia, as medianas das taxas de consumo ficaram situadas entre 107,2 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia (hospitais locais) e 154,1 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia (hospitais regionais). [156] Uma segunda publicação daquele país mostrou taxas de consumo variando entre 98,3 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia (hospitais gerais) e 139,2 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia (centros de cuidados terciários). [121]

Nos estudos realizados na Suíça, [142] Dinamarca, [79] Itália, [146] França, [143] Estônia, [149] Croácia [147] e Irã, [152] as taxas de consumo de antibacterianos foram fornecidas para UTI de tipos diferentes de médico-cirúrgicas (gerais ou interdisciplinares) ou sem especificação do tipo de UTI. Alguns estudos chamaram atenção pelos valores extremos. Na Suíça, a taxa de consumo de antibacterianos em UTI apresentou valores muito baixos, semelhantes aquelas encontrados em hospitais, variando entre 46,2 e 68,3 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia. [142] Ao contrário, na Itália e na Estônia as taxas de consumo de antibacterianos em UTI apresentaram valores muito elevados: 232,8 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia [146] e 243,0 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia, [149] respectivamente.

Na última publicação do projeto SARI (Alemanha) [119] e no Brasil [154,155] não houve diferença significativa na comparação entre as taxas de consumo de antibacterianos no início e no final do estudo. No entanto, houve diferença significativa na taxa de consumo de classes específicas de antibacterianos. Por exemplo, na Alemanha houve aumento na taxa de consumo das penicilinas de espectro estendido de 7,5 para 10,2 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia; houve diminuição na taxa de consumo das penicilinas/inibidores de beta-lactamases de 25,9 para 19,2 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia.

De maneira semelhante ao que ocorre nos hospitais, a avaliação dos grupos de antibacterianos mais consumidos apresenta alguma dificuldade, pois a classificação empregada pelos autores para agrupar os antibacterianos não é uniforme (Tabela 2A, nos anexos). Os grupos de antibacterianos mais utilizados foram: J01DB (cefalosporinas e substâncias relacionadas); J01C (antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas), com destaque para as penicilinas/inibidores de beta-lactamases; e J01M (antibacterianos quinolonas). Cabe ressaltar que os grupos de antibacterianos mais consumidos nas UTI, de uma maneira geral, têm espectro de atividade mais amplo do que os utilizados nos outros setores dos hospitais. Nas UTI dos hospitais da Suécia, por exemplo, são utilizadas cefalosporinas de 2<sup>a</sup>. geração e isoxazolilpenicilinas. [120,121,156] Nas UTI interdisciplinares dos hospitais alemães, as penicilinas/inibidores de beta-lactamases, as cefalosporinas de 2<sup>a</sup>. geração, as quinolonas e as penicilinas de espectro estendido predominam. [119,140] No Brasil e nos Estados Unidos da América, as penicilinas/inibidores de beta-lactamases, as cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. e 4<sup>a</sup>. gerações, as quinolonas, os glicopeptídeos situam-se entre os mais utilizados. [47,154,155]

Em síntese, as publicações e o monitoramento sistemático sobre o consumo de antibacterianos predominaram na Europa, particularmente nos países situados ao norte daquele continente, como Suécia, Dinamarca, Holanda e Alemanha.

A mediana das taxas de consumo de antibacterianos nas UTI foi 169,6% maior do que nos hospitais, refletindo a intensidade da pressão seletiva exercida por esses medicamentos sobre a microbiota bacteriana nas UTI, com repercussões nos perfis de resistência.

De forma semelhante, os antibacterianos utilizados nas UTI foram de espectro de atividade mais amplo do que os utilizados em outros setores do hospital. No entanto, não houve uniformidade neste padrão de consumo. Nos países situados ao norte do

continente europeu, como Suécia e Alemanha, mesmo nas UTI são utilizados antibióticos com espectro de atividade intermediário e estreito, como as cefalosporinas de 2<sup>a</sup>. geração e as isoxazolilpenicilinas. Ao contrário, nos Estados Unidos da América e no Brasil, o predomínio foi de utilização de antibacterianos de amplo espectro de atividade, como as fluorquinolonas e as cefalosporinas de 3<sup>a</sup>. geração.

# **USE OF ANTIBACTERIAL AGENTS IN NA INTENSIVE CARE UNIT IN A HOSPITAL IN BRAZIL**

## **MATERIAL AND METHODS**

**Determination of the use of antimicrobial drugs**

**Criteria used for assessing indicators of hospital infections**

**Data collection**

**Statistical analysis**

**Ethical considerations**

**RESULTS**

**Evaluation of the incidence of hospital infection**

**Evaluation of the use of antibacterial drugs**

## **DISCUSSION**

**Pattern of utilisation of antibacterial agents**

**Factors associated with the usage of antibacterial agents**

**Advantages and limitations**

**CONCLUSIONS**

**REFERENCES**

# **ANTIBACTERIAL UTILIZATION PATTERNS IN BRAZILIAN INTENSIVE CARE UNITS: A PROSPECTIVE STUDY**

Edilson Floriano dos Santos <sup>1\*</sup>, Liana Lauria-Pires <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Student of the Post-graduation program in Medical Sciences – Brasilia Federal University, Brasilia, Brazil;

<sup>1</sup> Professor at the Health Sciences School – Health Sciences Teaching and Research Foundation, Brasilia, Brazil;

<sup>2</sup> Professor at the Post-graduation program in Medical Sciences – Brasilia Federal University, Brasilia, Brazil;

\* Corresponding author

Email addresses:

EFS: [edilson.floriano@gmail.com](mailto:edilson.floriano@gmail.com)

LL-P: [liana@brturbo.com.br](mailto:liana@brturbo.com.br)

## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND**

Intensive Care Units (ICUs) are considered as “factories” of bacterial resistance and antibiotic utilization in ICUs as the main risk factor associated with the development of the bacterial resistance. Although some measurements to contend the bacterial resistance and to rationalize the use of the antibiotic have been proposed, the consumption standard of these medicines in the Brazilian ICUs is still unknown. The objective this study was to investigate the antibacterial use patterns in ICUs in Brazil based on the Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) system.

### **METHODS**

Prospective study conducted in three general, non-specialized ICUs for adult patients were nonrandomly selected – two of them from public hospitals and one from a private hospital, located at the Brazilian federal capital (Brasilia). Simple and independent samples from patients interned in the ICUs within the period from October 1, 2004 to September 30, 2005 had been randomly selected.

The antibacterial consumption was evaluated through the ATC/DDD system. The amount of antibacterial agents used in each ICU in grams was transformed into DDD. The number of DDD was divided by the number of patient-days and multiplied by 1000, composing the average density of consumption (DC) per 1000 patient-day (DDD<sub>1000</sub>).

Continuous variables with normal distribution were analyzed by means of the analysis of variance or the *t* test for independent variables. Continuous variables with non-normal distribution were analyzed by means of the Kruskal-Wallis test. The comparison of proportions was performed by means of the Chi-Square test. The significance level was considered as 5%.

### **RESULTS**

A total of 1728 patient-days and 2918.6 DDDs were analyzed in the three ICUs, corresponding to DC=1689.0 DDD<sub>1000</sub>. The antibacterial consumption in the ICU from the private hospital (DC=2191.7 DDD<sub>1000</sub>) was significantly higher ( $p < 0.001$ ) than that

observed for public hospitals (DC=1499.5 DDD<sub>1000</sub>). The antibacterial groups most used in all ICUs were third generation cephalosporins, penicillins/ $\beta$ -lactamase inhibitors, carbapenems and fluorquinolones.

## **CONCLUSION**

The antibacterial consumption patterns in the ICUs analyzed was not uniform. The ICU of the private hospital used amounts significantly higher than that used in ICUs of public hospitals. Nevertheless, the antibacterial groups most used in all ICUs were similar and characterized by drugs of broad or intermediate spectrum of activity.

## **BACKGROUND**

With the worsening of the bacterial resistance problem and the actual perspective in relation to the absence of an effective treatment for infections caused by resistant bacteria, international organizations such as the World Health Organization (WHO), governments and civil society have searched for initiatives for containment of the appearance and dissemination of resistant bacteria. [1-3] In the two last decades, a number of initiatives have been implemented. Among them, bacterial resistance monitoring and antibacterial consumption are worth mentioning. [4-7] The main objective of these monitoring systems is to know the resistance and antibacterial consumption standards, respectively. Based on this information, it will be possible establishing standards (benchmarking), [8] which will serve as basis for the evaluation of measurements aimed at the containment of the appearance and dissemination of bacterial resistance and to improve antibacterial consumption.

In Brazil, bacterial resistance monitoring actions are still incipient. The National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) has implemented the National Network of Microbial Resistance in Health Services. The objective of this initiative is to detect, prevent and control the microbial resistance emergence in health services. In relation to the antibacterial consumption monitoring, there are no reports on governmental or institutional initiatives aimed at knowing the antibacterial consumption standards in ICUs, based on the drug measurement and classification system “Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose” (ATC/DDD), recommended by the WHO for studies involving drugs. [9]

The objective of this study was to know the antibacterial consumption in general non-specialized Intensive Care Units (ICUs) from Brasilia – Federal District (Brazil), based on the ATC/DDD system.

## **METHODS**

### **STUDY TYPE AND PERIOD**

Prospective study performed within the period from October 1st 2004 to September 30th 2005.

### **SITE**

Three non-specialized ICUs for adult patients were nonrandomly selected – two of them from public hospitals (Ceilândia General Hospital – HRC and Taguatinga General Hospital – HRT) and one from a private hospital (Santa Luzia Hospital). According to the National Health Institutions Register – CNES, [10] HRC and HRT presented 306 and 415 beds, respectively; and six beds from each institution were aimed at intensive therapy for adult patients. The HSL presents 140 beds, 20 of them aimed at intensive therapy for adult patients. Each hospital admits about 10,000 patients / year and none of them performs transplants or presents oncology specialty.

### **SAMPLE**

Simple and independent random samples were selected from each ICU. All patients admitted within the study period were considered for inclusion. Consecutive admissions of the same patient were accounted when the discharge from hospital or transference and new admission were at different dates. Patients with internment period shorter than one hour and those younger than 18 years were excluded from the sample. Each patient included in the sample was followed until he/she left the ICU due to discharge, transference or death.

The main variable of the study, the antibacterial consumption, served as basis for the sample size calculation. Based on reports on the amount of antibacterial agents released in the HRT pharmacy, an average consumption rate of 2.0 defined daily doses per patient-days in the ICU was estimated, with standard deviation of 0.6. Using the adequate formula to calculate the size of the sample for a descriptive study of a continuous variable, [11] considering a confidence interval of 95% and amplitude of 0.4, a number of 32 patients in each ICU was obtained. For public hospitals, 20% of possible losses were added, reaching 40 patients for HRC and HRT. Due to the higher number of

admissions in the private hospital, the size of the original sample was tripled, adding 10% of possible losses, reaching the number of 100 patients.

## **VARIABLES**

Patients interned in ICUs and included in the sample were classified according to the reason for admission into clinical and surgical. In relation to the admission, the patients were considered as clinical when there were no reports on surgical procedures or intercurrent associated to surgery. On the other hand, the patients were considered as surgical when there were reports on surgical procedures or intercurrent associated to surgery.

Hospital infection was considered as any infection acquired after hospital admission manifested either during internment or after discharge from hospital, when it could be associated to the patient's permanence in the hospital environment or to procedures performed during internment period. In order to identify hospital infection, criteria from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) were adopted. [12] All patients interned in ICUs were monitored for the occurrence of urinary tract infection, pneumonia and blood stream infection and for the presence of procedures that could increase the risk of acquiring infection: presence of indwelling urethral catheter, mechanical ventilation and central vascular catheter.

In order to control variations on the clinical state of patients admitted in the three ICUs and included in the samples, the disease severity was assessed by means of the second version Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II). [13]

Antibacterial consumption corresponded to the amount effectively used by the patient when in the ICU. To evaluate their consumption, the ATC/DDD measurement system (version 2005) was used. [9] According to this system, drugs are divided into different groups according to the organ or organic system that they act on and to their pharmacological and therapeutic properties. Antibacterial agents for systemic use are classified as code J01 according to the Anatomical Therapeutic Chemical, not including antimycotic agents (J02), drugs for specific use in tuberculosis (J04), and antiviral drugs (J05). The measurement unit (DDD) is the average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults.

The antibacterial consumption was calculated according to two methods: DDD and prescription frequency. In the first method, the amount of antibacterial agent used, in

grams, was divided by the corresponding DDD. Later, with the objective of controlling differences in the quantity and length of stay of patients in each ICU, the DDD number was divided by the number of patient-days and multiplied by 1000, thus obtaining the consumption rate or density per 1000 patient-days (DDD<sub>1000</sub>). For analysis purposes, data on antibacterial consumption were grouped according to specific antibacterial agent and ICU, so that they could be compared with data from literature. The second method calculates the antibacterial consumption by means of the prescription frequency. To do so, the number of prescriptions of each antibacterial agent was recorded and related to the total antibacterial prescriptions per ICU. The result was expressed as absolute number and as percentage.

The bacterial sensitivity is the *in vitro* measurement of the antibacterial capacity of inhibiting the bacterial growth under some conditions. The tests for the identification and evaluation of the bacterial sensitivity in each ICUs were requested by the assistant physician in order to decide or to adjust the therapy. The cultures requested to identify colonized patients (“surveillance cultures”) were not considered in this study. The bacterial identification and the sensitivity assessment were performed by means of automated semi-quantitative test, making use of procedures recommended by manufacturers and standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute. [14] MicroScan® (Dade Behring Inc.) was used during the entire study period in the HSL and in two public hospitals from September to December 2004. Vitek® (bioMérieux Inc.) was used in public hospitals from March 2005 on.

Collection and transportation of clinic material for culture are standardized according to guides of each hospital. The clinical material sample sent to the laboratory was cultivated in culture mediums and incubated in stove. In the next day, depending on the occurrence of bacterial growth, the material was processed to identify the microorganism and to evaluate the antibacterial sensitivity. This process is automated and the microorganism is inoculated in panels with predetermined concentrations of antibiotics to be tested according to the necessity of evaluating Gram-positive or Gram-negative microorganisms. The results were expressed as resistant, intermediate and sensitive, indicating that the antibacterial agent was not capable of inhibiting the bacterial growth, it was not possible making any inference in relation to the bacterial

sensitivity or the antibiotic was not capable of inhibiting the bacterial growth, respectively.

Neither the clinical material collection and transportation processes nor those aimed at the sensitivity assessment were evaluated in relation to their validity systematically in none of the hospitals during the study period.

For the calculation of the sensitivity percentage, the number of isolates sensitive to a given antibacterial agent was divided by the number of isolates tested against that antibacterial agent and multiplied by 100.

### **DATA COLLECTION PROCEDURES**

The main researcher (EFS) visited ICUs regularly. In public hospitals, the visit occurred always at the first 24 hours from each admission of patient included in the sample. Based on the patient's evaluation and records, the admission was classified into clinical or surgical, and a severity score was calculated (APACHE II). During the permanence in the ICU, record annotations were evaluated in order to verify, in the eventuality of an antibacterial prescription, if it had been administrated, the dose, form (oral or parenteral) and frequency. In the private hospital, the visit was performed on a weekly basis. The admission classification, the severity score calculation (APACHE II) and data corresponding to the antibacterial consumption were obtained from the computer program used in the hospital.

Information from each patient in relation to severity and antibacterial consumption were transcribed to standardized specific forms.

Secondary data were obtained by means of reports on hospital infection indicatives from hospital infection control services of each institution and from reports on the bacterial sensitivity to antibacterial agents used in hospitals.

There is a specific structure in each hospital composed of qualified personnel (physicians, nurses and assistants) for the performance of systematic actions for the prevention and control of hospital infections. The collection of daily data on the occurrence of hospital infections and the utilization of invasive devices in patients in ICUs is part of these actions. However, during the study period, the only measurement to control the use of antibacterial agents observed in the institutions evaluated was the formulary with the available drugs. No permanent education programs aimed at the restriction on the use of antibacterial agents, guidelines for empirical therapeutics of the

main infections or support to infections diseases physicians in the decision on which antibacterial therapeutic to select were observed.

Information on the occurrence of hospital infections and use of invasive devices were collected in standardized forms for this purpose that uses the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). [15] Data on hospital infection indicatives were transcribed in standardized forms.

For the bacterial sensitivity evaluation, all bacterial isolates of the selected bacteria-antibacterial agent pairs obtained from clinical material submitted to culture of patients in ICUs were considered. With the objective of excluding multiple isolates of a single bacterial species from the same patient (“doubled” or “repeated” isolates), the patient-based approach was adopted, considering only the first isolate from each bacterium, according to recommendations from the “Clinical and Laboratory Standards Institute”. [16]

## **STATISTICS**

Continuous variables with normal distribution were analyzed by means of two tests: the analysis of variance (ANOVA) or the *t* test for independent samples (average consumption density, for example). The analysis of variance was performed after the data distribution homogeneity evaluation around the average by means of the Barlett test. Continuous variables with non-normal distribution (severity score and length of stay, for example) were analyzed by means of non-parametric tests (Kruskall-Wallis analysis). The comparison of proportions was performed by means of the  $\chi^2$  test. The significance level was considered as 5%.

Data were stored and analyzed with the aid of the EPI INFO 3.3.2 (CDC, 2005), PEPI-for-Windows (Programs for Epidemiologists for Windows 4.0) and WHONET 5.4 (WHO, 2007) softwares.

## **ETHICS**

Resolution number 046/2004 from the Research Ethics Committee – Federal District Health Bureau approved this research in 08/31/2004. The signing of the informed consent from was not necessary.

## **RESULTS**

### **POPULATION AND ACCESS OF ADULT PATIENTS TO ICUS**

The population of Brasilia is more than two million people and it has one of the highest *per capita* incomes of the country. Its public health system is composed of 14 general hospitals, 12 of them belonging to the Federal District Health Bureau. According to the National Health Institutions Register, [10] there are 4,084 beds available for clinical/surgical treatment in Brasilia, 2,826 of them (69.2%) classified as Public Health System and 1,258 (30.8%) as non Public Health System. From these, 282 are specific for Intensive Care Unit for adult patients, 246 of them (87.2%) belong to the private network, accounting for 30% of the population (approximately 600,000 people) and only 36 (12.8%) belong to the public health system, to serve the rest of the population plus neighboring cities.

### **GENERAL CHARACTERISTICS OF REGIONS AND SAMPLES**

The present study was performed in two distinct regions of Brasilia. The central region and two neighboring cities: Ceilândia and Taguatinga.

HRC and HRT both belong to the public health system (public hospitals) and attend populations from the outskirts of Brasilia and neighboring cities.

The HSL belongs to the private network (private hospital). It is located at the central region of Brasilia and attends predominantly higher income population, with access to supplementary health systems.

In the study period, 173, 115 and 1069 patients and candidates to compose the sample were admitted in the ICUs of HRC, HRT and HSL respectively. Since the number of admissions in the HRC and HSL was exceeded before the period expected for the research to end, new patients were selected. Thus, the samples initially foreseen for these hospitals increased in size.

In the ICU of the HRC, 58 patients were selected to compose the sample and four (6.9%) were excluded: one patient with internment period shorter than one hour and three patients younger than 18 years of age. Therefore, 54 patients composed the sample. In the HRT, the 40 selected patients were actually included – there were no exclusions. In the HSL, 115 patients were selected and 12 (10.4%) were excluded: in ten patients, the

APACHE II score was not calculated and two patients were admitted in the neurology ICU. Thus, 103 patients composed the sample.

In general, patients from the three ICUs did not differ significantly in relation to age, sex and urinary and pneumonia infection rates; however, a significant difference was observed for the other aspects: proportion of clinic patients, origin, severity score, use of invasive devices (urethral catheter, mechanical ventilation and central vascular catheter), blood stream infection rate, proportion of patients who used antibacterial agents, length of stay and mortality rate (Table 1).

Patients admitted in ICUs were classified as clinical or surgical, according to the main reason for his/her internment. The proportion of patients admitted in ICUs due to clinical reasons in public hospitals was significantly higher when compared to the private hospital (Table 1). In clinical patients, there was no significant difference to the severity and the length of stay in the comparison of ICUs of the public hospitals with the ICU of the private hospital. However, the proportion of patients who used antibiotics and the mortality rate were significantly higher in ICUs of the public hospitals than in the ICU of the hospital private. In contrast, the rate of consumption of antibacterial was significantly higher in the ICU of the hospital private than in ICUs of the public hospitals (Table 2).

In surgical patients, there was no significant difference to the proportion of patients used antibiotics in the comparison of ICUs of the public hospitals with the ICU of the private hospital. However, the severity, the length of stay and the mortality rate were significantly higher in the ICUs of the public hospitals than in the ICU of the hospital private. In contrast, the rate of consumption of antibacterial was significantly higher in the ICU of the hospital private than in ICUs of the public hospitals (Table 2).

### **ANTIBACTERIAL CONSUMPTION PATTERN**

A total of 1728 patient-days and 2918.6 DDDs were analyzed in the three ICUs considered as a whole, corresponding to an average antibacterial consumption density of 1689.0 DDD<sub>1000</sub>. The median antibacterial consumption density was 1661.2 DDD<sub>1000</sub>.

The average antibacterial consumption density in each ICU, calculated through the division of the total number of daily doses by the number of patient-days was significantly different (Table 1). According to this calculation, each patient in the HSL used 2.2 daily doses of antibacterial agent per internment day (2191.7 DDD<sub>1000</sub>), while

in HRC and HRT, each patient used 1.7 and 1.4 daily doses (1661.2 DDD<sub>1000</sub> and 1383.3 DDD<sub>1000</sub>), respectively.

The antibacterial groups which consumption represented 90% of the total amount used in all ICUs in DDD<sub>1000</sub> are presented in Table 3. The antibacterial groups most used in all ICUs according to the average consumption density were similar and were characterized by the broad or intermediate spectrum of activity. In ICUs of public hospitals, third generation cephalosporins, penicillins/ $\beta$ -lactamase inhibitors and carbapenems were the most used groups. In the ICU of the private hospital, penicillins/ $\beta$ -lactamase inhibitors, third generation cephalosporins and fluorquinolones were the most used.

Despite the similarity, the amount used of each of these antibacterial groups was not uniform between ICUs. For example, the average consumption density of penicillins/ $\beta$ -lactamase inhibitors was significantly higher in the ICU of the private hospital when compared to public hospitals ( $p = 0.000$ ). On the other hand, carbapenems, consumed in higher amounts in ICUs of public hospitals, presented no difference in relation to the average consumption density between these two ICUs ( $p = 0.828$ ), although higher than the amount used in the ICU of the private hospital ( $p = 0.002$ ).

Even not included among the most used antibacterial groups, the group of aminoglycosides presented significant average consumption in the HRC and HSL. The same behavior was observed for group of lincosamides in HRC and HRT and with the trimethoprim/sulphamethoxazole combination in the HRC and HSL (Table 3). The use of glycopeptides in HRT and HSL and first generation cephalosporins in HSL were also significant in terms of average consumption density (Table 3).

The analysis of the antibacterial groups prescription frequency showed important differences when compared to the average consumption density (Table 3). For example, the group of penicillins/ $\beta$ -lactamase inhibitors, the most used in HRT and HSL according to the average consumption density appears in the second position in the private hospital when the number of prescriptions is considered; the group of first generation cephalosporins were in the eighth position in the private hospital when the average consumption density was considered. However, when the number of prescriptions was considered, this group was in the first position; the group of lincosamides, which was in the fourth position in the HRC according to the average

consumption density, and it was in the third position according to the number of prescriptions (Table 3).

### **BACTERIAL SENSITIVITY PROFILE**

A total of 257 positive cultures were obtained in all ICUs, excluding those representing “doubled” isolates of the same microorganism for the same patient during his/her internment period. Two hundred and seventy three microorganisms were recovered as follows: 178 (65.2%) Gram-negative bacteria, 89 (32.6%) Gram-positive bacteria and 6 (2.2%) fungi. The most frequent bacteria were: *Pseudomonas aeruginosa* (58 isolates – 21.2%), coagulase-negative staphylococci (50 isolates – 18.3%) and *Staphylococcus aureus* (29 isolates – 10.6%).

In HRC, 52 cultures were positive and produced 52 isolates. Thirty-four were Gram-negative bacteria (65.4%) and 18 were Gram-positive (34.6%). The most frequent bacteria were: *P. aeruginosa* (12 isolates – 23.1%), *S. aureus* (12 isolates – 23.1%) and *Acinetobacter baumannii* (8 isolates – 15.4%).

In HRT, 46 cultures were positive and produced 52 isolates. Thirty-two were Gram-negative bacteria (61.5%) and 18 were Gram-positive (34.6%) and two cultures presented fungi (3.8%). The most frequent bacteria were: *P. aeruginosa* (15 isolates – 28.8%), coagulase-negative staphylococci (8 isolates – 15.4%) and *S. aureus* (6 isolates – 11.5%).

In HSL, 159 cultures were positive and produced 169 isolates. One hundred and twelve were Gram-negative bacteria (66.3%) and 53 were Gram-positive (34.6%) and four cultures presented fungi (2.4%). The most frequent bacteria were: coagulase-negative staphylococci (36 isolates – 21.3%) *P. aeruginosa* (31 isolates – 18.3%), and *E. coli* (19 isolates – 11.2%).

The sensitivity evaluation of the bacteria-antibacterial pairs was impaired due to the small number of isolates especially in public hospitals. Only for coagulase-negative staphylococci and *P. aeruginosa*, the minimum number of 30 isolates of each bacterial species, recommended by the “Clinical and Laboratory Standards Institute” for the publication of cumulative antibiograms was reached. [16] This was probably due to the exclusion of “doubled” isolates. In public hospitals, the non-performance of microbiological tests during the period from January to March 2005 due to administrative difficulties also contributed for the reduced number of isolates.

The sensitivity frequency of the coagulase-negative staphylococci to oxacillin was low and no significant difference in the sensitivity pattern between ICUs from public and private hospitals was verified (Table 4). The same low sensitivity pattern to antibacterial agents was verified in relation to *P. aeruginosa*. The best therapeutic choice among antibacterial drugs commonly available was amikacin, with 62% of sensitivity.

## **DISCUSSION**

In this prospective study, patients in ICUs from public hospitals were significantly different from those in the ICU of the private hospital in relation to aspects such as: higher proportion of clinical patients, higher severity score, higher proportions of risky procedures for hospital infections and use of antibacterial agents, longer length of stay and higher risk of death. In relation to the antibacterial consumption pattern, the average density was significantly higher in ICU of the private hospital when compared to ICU from public hospitals. In all ICUs, the groups of antibacterial agents most used were similar and the spectrum of activity was broad or intermediate. Moreover, the bacterial sensitivity presented no difference between ICUs of private and public hospitals.

## **STUDY IMPORTANCE**

The antibacterial consumption monitoring, as proposed by the WHO [2] is part of actions for bacterial resistance contention. Its results allow knowing antibacterial consumption patterns and comparing them to international standards (benchmarking); quantifying the selective pressure on the bacterial population, enabling estimating its outcomes on resistance; inferring on the antibacterial use suitability and proposing measurements aimed at improving the use of these drugs.

In Brazil, there are no reports on researches aimed at knowing the antibacterial consumption pattern in ICUs based on the ATC/DDD system, as recommended by the WHO. [9] Thus, as far as we know, this is the first study aimed at evaluating the antibacterial consumption, the bacterial resistance profile and the general characteristics of patients interned in ICUs in a prospective way. The information generated by this study will allow administrators to improve the use of antibacterial drugs in these ICUs.

## **DIFFERENCES IN THE ICUS GENERAL CHARACTERISTICS**

Differences in the general characteristics between individuals in ICUs from private and public hospitals such as the severity score and the type of patient are associated to the relative lack of non-specialized ICU beds for adult patients in the public health system. According to the Brazilian Ministry of Health, [17] ICU beds should account for at least four per cent of the total beds estimated for a given population. In the case of Brasilia, this would mean 223 ICU beds, 168 of them for the public system, considering that  $\frac{3}{4}$  of

the population is exclusively attended through the public health system. However, in the beginning of this study, only 36 non-specialized adult ICU beds were available in the public system. This relative lack of ICU beds made the attendance of clinical or surgical high severity patients a priority (Table 1).

Besides the severity, the lack of clinical protocols and programs aimed at the antibacterial use control may explain the excess use of invasive devices in ICUs from public hospitals [18,19] and the high proportion of patients who use antibacterial drugs, respectively. For example, the high frequency of mechanical ventilation use may be associated to the lack of sedation protocols. In relation to the use of antibacterial agents, the higher proportion of patients making use of these drugs in ICUs of public hospitals in relation to the private hospital may be associated to the presence of strategies aimed at a higher rationalization in relation to the use of antibacterial agents in the private hospital from 2001 to 2003. [20] These measurements were based on the review of the hospital antibiotics formulary and on the elaboration of a guideline for an empiric antibacterial therapeutic of hospital pneumonias (most frequent infection in the unit) and on the opinion from infections diseases physicians in the definition of the therapeutic to be followed for patients with suspect or defined infection. [20]

### **ANTIBACTERIAL CONSUMPTION PATTERN**

Our results corroborate findings from two recent studies independently performed, involving two out of the three ICUs analyzed in the present work. The first study was performed in the period from January 1999 to December 2004 in the adult ICU of the HRT. [21] Used data from reports from a sample composed of interned patients. The average antibacterial consumption density (1487.1 DDD<sub>1000</sub>) was similar to that found in the current research for the ICU of the HRT. In relation to the most consumed antibacterial groups, a change was observed. The third generation cephalosporins, the most used group in the previous study, gave room to the group of penicillins/ $\beta$ -lactamase inhibitors in the current research. However, it is worth mentioning that the latter antibacterial group was only purchased by public institutions in the year of 2003, thus enabling its wide employment.

The second study was conducted in the ICU of the HSL. [22] Used data from the hospital pharmacy on drugs used by all patients interned in the general ICU. The average antibacterial consumption density was of 1918.5 DDD<sub>1000</sub>, value next to those

found in this study. No change in relation to the most used antibacterial groups was observed.

### **COMPARISON OF ANTIBACTERIAL CONSUMPTION PATTERNS BETWEEN ICUS**

The use of antibacterial agents in all ICUs analyzed was not uniform. The average antibacterial consumption density was significantly higher in ICU of the private hospital when compared to ICUs of public hospitals (Table 1). On the other hand, the most used antibacterial groups according to the average consumption density were similar in all three ICUs (Table 3).

The highest average antibacterial consumption density in ICU of the private hospital may be associated to two factors: prescription frequency of some antibacterial drugs in ICU of the private hospital and differences between DDD and prescribed daily doses of the antibacterial agent. [23] For example, in the ICU of the private hospital, the average consumption of penicillins/ $\beta$ -lactamase inhibitors was significantly higher in ICUs of public hospitals (Table 3). Ampicillin/sulbactam was the antibacterial agent most used in ICUs, remarkably in the ICU of the private hospital (data not shown). The DDD of the ampicillin/sulbactam association is 2 g/day. This drug has been commonly used in a prescribed daily dose of 12 g/day – six times higher than the DDD. Thus, with the higher frequency in the use of ampicillin/sulbactam in the ICU of the private hospital, the average antibacterial consumption density may have been overestimated in that institution (Table 1).

Factors associated to particularities of ICUs and to their technical management may have contributed for similarities found between antibacterial groups most employed in all units. Among former factors, the severity of patients and the necessity of beginning effective therapy in order to reduce the risk of death, [24] the bacterial resistance frequency [25,26] and the relative small number of effective antibacterial agents against resistant microorganisms leave not many options for initial infection therapeutics. In relation to the technical management, difficulties for the implementation and maintenance of a full and effective politics aimed at the control and use of antibacterial agents according to literature recommendations may have contributed for similarities found between antibacterial groups most employed in all units. [27]

Some differences found between antibacterial groups most employed in ICUs analyzed according to the average consumption density are probably a result of specific circumstances. For instance: 1 – the internment and inclusion of patient with opportunistic infections associated to acquired immunodeficiency syndromes, thus justifying the amount consumed of the trimethoprim/sulphamethoxazole combination in the HRC and HSL; 2 – the blood stream infection rate was significantly higher in the ICU of the HRT than in other ICUs analyzed. Due to the predominance of staphylococci in its etiology, [18,19] justified the amount and number of prescriptions of glycopeptides in the ICU of the HRT; 3 – the frequency of elective surgeries contributed for the amount and number of prescriptions of first generation cephalosporins used as prophylactic antibacterial agent in the ICU of the HSL; and 4 – the unavailability of some drugs such as fluorquinolones, linezolid and polymyxin in public hospitals during the study period.

## **COMPARISON BETWEEN THE ANTIBACTERIAL USE PATTERN AND LITERATURE**

Studies on the antibacterial agents consumption in ICUs using the ATC/DDD system are relatively recent and emerged in the last decade. The main publications originally written in English are from Europe (Sweden and Germany) and the United States of America.

The comparison of results from these studies with ours presents some limitations because the former studies were conducted in developed countries that have programs aimed at actions against bacterial resistance. Moreover, the institutions adhere to the program voluntarily and most of them are large-size university hospitals. Another aspect that could limit this comparison is the different periods in which studies were conducted, since the antibacterial consumption standard changes along time.

Average and median values of antibacterial consumption density in the three ICUs analyzed were above those found in ICUs of hospitals from counties in Sweden (from 983 DDD<sub>1000</sub> to 1541 DDD<sub>1000</sub>), [5,28] and interdisciplinary ICUs in Germany (from 1093 DDD<sub>1000</sub> to 1338.3 DDD<sub>1000</sub>). [29,30].

In Sweden studies, second-generation cephalosporins, isoxazolyl penicillin and carbapenems were the most used antibacterial groups. [5,28] In Germany, from the last publication of the SARI project (Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in

Intensive Care), it was verified that the antibacterial groups most used in 14 interdisciplinary ICUs were penicillins/ $\beta$ -lactamase inhibitors, second-generation cephalosporins and quinolones. [30] In the United States, the antibacterial groups most used in 61 medical-surgical ICUs were fluorquinolones, the ampicillin group (including aminopenicillins associated or not to  $\beta$ -lactamase inhibitors) and third-generation cephalosporins. [18]

The antibacterial groups most used in ICUs analyzed in this study differed in many aspects from antibacterial groups most used in ICUs from Sweden, Germany and the United States. When compared to ICUs from Sweden, patients from ICUs evaluated in this study used antibacterial groups with broader spectrum of activity, favoring the selection of resistant germs. In relation to ICUs from Germany, antibacterial agents used in ICUs evaluated in this study did not include second-generation cephalosporins, and in relation to ICUs from the United States, there is no significant difference when the antibacterial groups most used there are compared to those used in this study.

Publications from other countries such as Denmark [31] Switzerland, [32] Italy [33] and Israel [34] have already evaluated the antibacterial consumption in ICUs. However, these studies did not mention general, medical-surgical or interdisciplinary ICUs, what made the comparison with our results even less consistent and more difficult.

## **BACTERIAL SENSITIVITY PROFILE**

Considering that the main objective of this study was not to know the microbiological pattern and the bacterial sensitivity profile in ICUs, the results obtained deserve the anticipation of some considerations. Data were secondary and obtained from the routine evaluation of microbiology laboratories of the respective hospitals. These data were originated from medical requests with the objective of verifying the bacterial etiology of suspicious infection cases. Therefore, there was no discrimination between germs responsible for colonization or infection, as well as if germs were originated from hospital or community infection cases.

The comparison of data from this study with data from a retrospective study conducted in the HRT from 1999 to 2004 [21] revealed a similar bacterial sensitivity pattern in relation to coagulase-negative staphylococci and *P. aeruginosa*. Findings of this study suggest that information on the ICUs analyzed, despite limitations already mentioned, may be reflecting the local reality.

The sensitivity profiles in all ICUs analyzed is concerning, especially in relation to Gram-negative bacteria. They evidenced low sensitivity rate for *P. aeruginosa* to antibacterial agents commonly available. Multicentric studies have shown a trend towards a higher bacterial resistance among Gram-negative germs in countries from Latin America in relation to those from North America and Europe. For example, data from a research involving clinically relevant bacterial isolates from patients interned in Brazilian ICUs collected in 2001 corroborate the low sensitivity of the *P. aeruginosa* to amikacin (51.4%), ceftazidime (40.8%), ciprofloxacin (40.1%), imipenem (41.5%) and piperacillin-tazobactam (46.5%). [25] Similar information was obtained from a study with data collected during the year of 2002 from patients interned in ICUs of seven hospitals from four Brazilian state capitals. The low sensitivity of the *P. aeruginosa* to antibacterial agents became evident: tobramycin (44.0%), ciprofloxacin (53.6%), imipenem (57.3%), and piperacillin-tazobactam (67.5%). [26] The evaluation of these results depends on considering the use of polymyxin B or colistin, last antibacterial resource currently available for the empirical treatment of patients suspect of severe infection due to *P. aeruginosa*. [35,36]

In relation to Gram-positive germs, our data allowed evaluating the coagulase-negative staphylococci resistance to oxacillin, which was very low. The study conducted with data from Brazilian ICUs in 2001 also evidenced similar results in relation to the oxacillin resistance of 17.7%. [25]

## **STUDY LIMITATIONS**

The main limitations of this study were the reduced number of ICUs and the nonrandom nature of these units, what reduced the capacity of generalizing results. Another important limitation is in relation to the DDD as the only measurement unit used to quantify the antibacterial usage. For ICU-interned patients, generally more severe than those interned in other sectors, some antibacterial agents may be used in daily doses not reflected by the DDD, resulting in distorted estimations of the amount consumed.

## **CONCLUSION**

The antibacterial consumption standard in the three ICUs analyzed in this study was not uniform. The average consumption density was significantly higher in the ICU of the private hospital in relation to ICUs of public hospitals. Nevertheless, the antibacterial groups most used in all ICUs were similar and presented broad or intermediate spectrum of activity.

In relation to international standards, the ICUs analyzed used higher amounts of these drugs according to the average consumption density. The antibacterial groups most used in ICUs analyzed in this study differed more intensely from those used in ICUs from Sweden, which spectrum of activity is either narrow or intermediate. The differences were smaller in relation to ICUs from Germany and were similar to groups most used in ICUs from the United States.

## **COMPETING INTERESTS**

The authors declare that they have no competing interests.

## **AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

EFS has given substantial contributions to conception, design, acquisition of data, analysis and interpretation of data and to write the draft of manuscript and has given approval of the version to be published.

LL-P has given substantial contributions to conceptions, design and interpretation of data and to review critically intellectual content of manuscript and has given approval of the version to be published.

## REFERENCES

1. Monnet DL: Toward multinational antimicrobial resistance surveillance systems in Europe. *Int J Antimicrob Agents* 2000, 15: 91-101.
2. World Health Organization's strategy to contain resistance to antimicrobial drugs. *Rev Panam Salud Publica* 2001, 10: 284-294.
3. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Jr., Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG: Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006, 42: 657-668.
4. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Jr., Gaynes RP: Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998, 19: 388-394.
5. Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Hoffman M *et al.*: Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, 46: 1075-1081.
6. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD: Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). *Infection* 2003, 31: 208-215.
7. Oteo J, Campos J: Value of antibiotic resistance surveillance systems. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003, 21: 123-125.
8. Camp RC, Tweet AG: Benchmarking applied to health care. *Jt Comm J Qual Improv* 1994, 20: 229-238.
9. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs). Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2005.
10. Secretaria de Atenção à Saúde - DATASUS. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. <http://cnes.datasus.gov.br> . 7-8-2007.
11. Browner WS, Newman TB, Cummings SR, Hulley SB: Estimando o tamanho de amostra e o poder estatístico: pontos básicos. In *Delineando a pesquisa clínica. Uma*

- abordagem epidemiológica*. Edited by Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB *et al.* Porto Alegre: ARTMED; 2003:83-110.
12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988, 16: 128-140.
  13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13: 818-829.
  14. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fifteenth Informational Supplement, M100-S-15. 15a[25/1], 1-177. 2005.
  15. Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR *et al.*: National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991, 19: 19-35.
  16. Hindler JF, Stelling J: Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis* 2007, 44: 867-873.
  17. Ministério da Saúde. Portaria n 1.101/GM de 12 de junho de 2002. Diário Oficial da União . 13-6-2002.
  18. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004, 32: 470-485.
  19. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F *et al.*: Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006, 145: 582-591.
  20. dos Santos EF, Silva AE, Pinhati HM, Maia MO: Effectiveness of the actions of antimicrobial control in the intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2003, 7: 290-296.
  21. Carneiro JCO: *Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral: Correlação com a resistência bacteriana*. Faculdade de Medicina. Universidade de Brasília; 2006. Mestre.
  22. Santos EF, Lauria-Pires L, Pereira MG, Silva AE, Rodrigues IP, Maia MO: Use of Antibacterial Agents in an Intensive Care Unit in a Hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2007, 11(3):355-359.

23. Natsch S, Hekster YA, de Jong R, Heerdink ER, Herings RM, van der Meer JW: Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17: 20-24.
24. Richards GA: The therapeutic challenge of Gram-negative sepsis: prolonging the lifespan of a scarce resource. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11 Suppl 6: 18-22.
25. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC: SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004, 8: 25-79.
26. Mendes C, Oplustil C, Sakagami E, Turner P, Kiffer C: Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002. *Braz J Infect Dis* 2005, 9: 44-51.
27. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP *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* 2007, 44: 159-177.
28. Hanberger H, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Lindgren S *et al.*: High antibiotic susceptibility among bacterial pathogens in Swedish ICUs. Report from a nation-wide surveillance program using TA90 as a novel index of susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2004, 36: 24-30.
29. Kern WV, de WK, Steib-Bauert M, Fellhauer M, Plangger A, Probst W: Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002. *Infection* 2005, 33: 333-339.
30. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD: Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units (SARI): A Summary of the Data from 2001 through 2004. *Infection* 2006, 34: 303-309.
31. Petersen IS, Hesselbjerg L, Jorgensen L, Renstrup J, Barnung S, Schierbeck J *et al.*: High antibiotic consumption in Danish intensive care units? *APMIS* 1999, 107: 989-996.
32. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P: Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis* 2003, 35: 843-850.
33. Porretta A, Giuliani L, Vegni FE, Larosa M, Privitera G: Prevalence and patterns of antibiotic prescribing in Italian hospitals. *Infection* 2003, 31 Suppl 2: 16-21.

34. Kitzes-Cohen R, Koos D, Levy M: Patterns of systemic antibiotic use in a tertiary hospital in Israel in the years 1998-2000. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004, 42: 246-252.
35. Rossolini GM, Mantengoli E: Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11 Suppl 4: 17-32.
36. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH: The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 2007, 67: 351-368.

## TABLES

Table 1 – General characteristics of patients according to internment site. Intensive Care Unit. October/2004-September/2005.

General characteristics	HRC * (n = 54)	HRT * (n = 40)	HSL * (n = 103)	p valor
Age, years <sup>1</sup>	53.0±19.4	47.7±20.4	56.2±19.0	0.063
Males, n (%)	29 (53.7)	19 (47.5)	55 (53.4)	0.794
Clinical patients, n (%)	36 (66.7)	29 (72.5)	53 (51.5)	0.035
Origin, n (%)				
Surgical room	6 (11.1)	9 (22.5)	48 (46.6)	
Emergency	16 (29.6)	10 (25.0)	23 (22.3)	
Ward/Room	7 (13.0)	8 (20.0)	13 (12.6)	0.000
Outsider	25 (46.3)	13 (32.5)	11(10.7)	
Hemodynamics	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (7.8)	
Severity score (APACHE II) <sup>2</sup>	17.0	14.0	8.0	0.000
Urethral catheter utilization <sup>1</sup>	0.91±0.08	0.87±0.14	0.60±0.03	0.000
Mechanical ventilation utilization <sup>1</sup>	0.82±0.08	0.83±0.07	0.29±0.05	0.000
Central venous catheter utilization <sup>1</sup>	0.98±0.05	0.93±0.07	0.58±0.07	0.000
Urinary infection rate/urethral catheter <sup>1,3</sup>	3.43±5.35	8.39±6.85	5.23±3.39	0.099
Pneumonia rate/mechanical ventilation <sup>1,3</sup>	10.26±4.03	13.97±10.47	14.62±5.19	0.312
Blood stream infection rate/central venous catheter <sup>1,3</sup>	2.83±4.56	12.13±5.73	3.27±2.66	0.000
Antibacterial agents, n (%)	44 (81.5)	34 (85.0)	69 (67.0)	0.034
Length of stay, days <sup>2</sup>	5.0	6.0	2.0	0.000
Mortality rate, n (%)	22 (40.7)	15 (37.5)	8 (7.8)	0.000
Average antibacterial consumption density	1661.2	1383.3	2191.7	0.000 <sup>4</sup>

\* Ceilândia Regional Hospital, Taguatinga Regional Hospital and Santa Luiza Hospital, respectively.

<sup>1</sup> Numerical values followed by  $\pm$  indicate averages and standard deviations.

<sup>2</sup> Numerical values express the median. The Kruskal-Wallis (non-parametric) test was applied.

<sup>3</sup> Calculation of the infection incidence rate associated to the use of risky procedure.

Equation:

$$Rate = \left( \frac{IHn}{Pday} \right) \times 1000$$

Where:

Rate = infection incidence rate (urinary infection, blood stream infection, pneumonia) associated to the use of risky procedure (urethral catheter, central venous catheter, mechanical ventilation).

HIIn = specific hospital infection number (urinary infection, blood stream infection, pneumonia).

Pday = number of procedures (urethral catheter, central venous catheter, mechanical ventilation)/day.

<sup>4</sup> *t* test for independent samples.

Table 2 – General characteristics of patients according to reason for admission and internment site. Intensive Care Unit. October/2004-September/2005.

General characteristics	Clinical patients				Surgical patients			
	HRC * (n=36)	HRT * (n=29)	HSL * (n=53)	p valor	HRC (n=18)	HRT (n=11)	HSL (n=50)	p valor
Elective surgery, n (%)	-	-	-	-	4 (22.2)	3 (27.3)	40 (80.0)	0.000
Severity score <sup>1,2</sup>	16.0	11.0	11.0	0.171	21.0	15.0	6.0	0.000
Antibacterial agents, n (%)	26 (72.2)	24 (82.8)	25 (47.2)	0.002	18 (100.0)	10 (90.9)	44 (88.0)	0.307
Length of stay, days <sup>2</sup>	5.5	6.0	3.0	0.064	2.0	6.0	1.0	0.001
Mortality rate, n (%)	13 (36.1)	12 (42.9)	7 (13.5)	0.006	9 (50.0)	3 (27.3)	1 (2.0)	0.000
Average antibacterial consumption density <sup>3</sup>	1610.6	1327.5	2077.4	0.000	1771.7	1569.9	2539.5	0.000

\* Ceilândia Regional Hospital, Taguatinga Regional Hospital and Santa Luiza Hospital, respectively.

<sup>1</sup> Severity score assessed by means of the APACHE II.

<sup>2</sup> Kruskal-Wallis (non-parametric) test. Numerical values express the median.

<sup>3</sup> *t* test (Fisher) for independent samples. For surgical patients, no significant differences between ICUs from HRC and HRT were observed ( $p = 0.175$ ).

Table 3 – Average consumption density and prescription frequency per antibacterial group and hospital. Intensive Care Unit. October/2004-September/2005.

Antibacterial groups *	Average consumption density <sup>1</sup>			Prescription frequency, n (%) <sup>2</sup>		
	HRC **	HRT **	HSL **	HRC	HRT	HSL
Penicillins/β-lactamase inhibitors	350.7	304.4	694.9	8 (7.7)	9 (9.4)	20 (16.7)
Third generation cephalosporins <sup>3</sup>	435.2	264.4	219.9	24 (23.1)	19 (19.8)	18 (15.0)
Carbapenems	250.1	256.9	175.1	20 (19.2)	16 (16.7)	6 (5.0)
Aminoglycosides	123.8	66.0	190.3	8 (7.7)	6 (6.3)	8 (6.7)
Glycopeptides	59.1	198.0	120.5	4 (3.9)	13 (13.5)	9 (7.5)
Fluorquinolones	65.9	43.6	200.4	5 (4.8)	7 (7.3)	14 (11.7)
Lincosamides	167.1	108.6	33.2	12 (11.5)	8 (8.3)	3 (2.5)
Trimethoprim/sulphamethoxazole	78.1	2.7	184.4	4 (3.9)	1 (1.0)	1 (0.8)
First generation cephalosporins	9.5	9.9	113.5	4 (3.9)	3 (3.1)	21 (17.5)
Others <sup>4</sup>	121.7	128.8	259.5	15 (14.4)	11 (11.5)	19 (15.9)
Total prescriptions	-	-	-	104 (100.0)	96 (100.0)	120 (100.0)

\* According to the drug measurement and classification system "Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose"

\*\* Ceilândia Regional Hospital, Taguatinga Regional Hospital and Santa Luiza Hospital, respectively.

<sup>1</sup> Corresponds to the average consumption density of each antibacterial group. It is calculated per patient by dividing the total defined daily doses of each group by the internment time multiplied by one thousand.

<sup>2</sup> Corresponds to the number of times the antibacterial group was prescribed and its relation with the total prescriptions.

<sup>3</sup> As the third generation cephalosporins, cefepim, ceftazidim and ceftriaxone were included, being available in the three hospitals.

<sup>4</sup> Others include the following antibacterial groups:  $\beta$ -lactamase resistant and sensitive penicillins, second-generation cephalosporins, aztreonam, macrolides, oxazolidinone and polymyxin B.

Table 4 – Number of isolates and bacteria-antibacterial agent pair sensitivity percentage distributed per hospital. Intensive Care Unit. October/2004-September/2005.

Bacteria-antibacterial agent pairs	Number of isolates (sensitivity percentage)	
	Public hospitals *	HSL **
Coagulase-negative staphylococci – oxacillin	14 (14.3)	36 (38.9)
<i>Staphylococcus aureus</i> -oxacillin	18 (50.0)	11 (81.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i> -amikacin	11 (9.1)	8 (25.0)
<i>A. baumannii</i> -ceftazidime	6 (0.0)	9 (33.3)
<i>A. baumannii</i> -ciprofloxacin	11 (9.1)	9 (22.2)
<i>A. baumannii</i> -carbapenens	11 (81.8)	9 (100.0)
<i>Escherichia coli</i> -amikacin	4 (75.0)	18 (100.0)
<i>E. coli</i> – third generation cephalosporins <sup>1</sup>	3 (66.7)	-
<i>E. coli</i> -ciprofloxacin	4 (50.0)	18 (55.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> -amikacin	5 (100.0)	18 (100.0)
<i>K. pneumoniae</i> - third generation cephalosporins <sup>1</sup>	1 (100.0)	3 (0.0)
<i>K. pneumoniae</i> -ciprofloxacin	5 (40.0)	18 (61.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -amikacina	26 (57.7)	31 (62.1)
<i>P. aeruginosa</i> -ceftazidime	23 (26.1)	30 (43.3)
<i>P. aeruginosa</i> -ciprofloxacin	27 (25.9)	30 (40.0)
<i>P. aeruginosa</i> -carbapenens <sup>2</sup>	25 (20.0)	30 (33.3)
<i>P. aeruginosa</i> - piperacillin/tazobactam	23 (34.8)	30 (56.7)

\* Public hospitals = Ceilândia Regional Hospital, Taguatinga Regional Hospital.

\*\* HSL = Santa Luiza Hospital.

<sup>1</sup> third generation cephalosporins – cefotaxime, ceftriaxone and ceftazidime.

<sup>2</sup> carbapenems – imipenem/cilastatine or meropenem.

## CONCLUSÃO

A avaliação do consumo de antibacterianos realizada neste estudo possibilitou, pela primeira vez no Brasil, contextualizar os resultados de três UTI brasileiras aos indicadores de consumo desses medicamentos obtidos em publicações internacionais sobre o tema.

Nesse contexto, as taxas de consumo de antibacterianos nas UTI dos hospitais públicos situaram-se dentro da ampla faixa de utilização desses medicamentos encontradas nos estudos obtidos nos diversos países, incluindo nações com alto grau de desenvolvimento como Suécia e Alemanha. No entanto, a taxa de consumo de antibacterianos na UTI do hospital privado situou-se acima do percentil 90 dos valores encontrados nos estudos revistos, podendo representar alto nível de utilização de antibacterianos naquela unidade. As taxas globais de consumo de antibacterianos na UTI do hospital privado, embora altas, não aumentaram significativamente durante o período de janeiro de 2001 a junho de 2004.

Por outro lado, os antibacterianos mais consumidos nas três UTI analisadas representam drogas com espectro de atividade amplo ou intermediário. Desse modo, a utilização desses medicamentos tem a possibilidade de exercer forte pressão seletiva sobre o meio ambiente, favorecendo o desenvolvimento de resistência bacteriana. Nesse aspecto, as três UTI analisadas mostraram importantes diferenças quando comparadas às UTI de países com alto grau de desenvolvimento social e econômico, como a Suécia, com possíveis repercussões sobre os níveis de resistência bacteriana.

Na UTI do hospital privado, houve forte correlação entre as taxas de consumo de antibacterianos (a taxa global e as taxas de consumo dos antibacterianos utilizados principalmente para tratamento dos casos de infecção hospitalar) e os indicadores de infecção hospitalar. A exceção foram os antibacterianos do grupo dos carbapenêmicos, que não mostrou correlação, podendo indicar uso inadequado dessa classe de antibacterianos naquela unidade.

Os níveis de sensibilidade bacteriana nas UTI analisadas, no que pôde ser avaliado, evidenciaram quadro preocupante. A *P. aeruginosa* apresentou sensibilidade baixa aos antibacterianos comumente disponíveis em nosso meio, apontando para uma perspectiva sombria para os pacientes que futuramente desenvolverem infecções por

esse microrganismo. De forma semelhante, o estafilococo coagulase-negativa evidenciou altos níveis de resistência à oxacilina. Nesse caso, as perspectivas são menos sombrias devido à existência de alternativas terapêuticas como os glicopetídeos e a linezolida.

Em síntese, a monitorização do consumo de antibacterianos com base no sistema ATC/DDD mostrou-se útil para a descrição da situação nas UTI analisadas. Apesar das taxas de consumo de antibacterianos nas UTI dos hospitais públicos estarem em níveis aceitáveis, os antibacterianos utilizados e os níveis de resistência bacteriana encontrados mostram uma situação epidemiológica grave, carente de intervenção com objetivo de controlar e racionalizar o uso desses medicamentos.

## **COMENTÁRIO FINAL**

A quantidade total de antibacterianos não foi o principal aspecto que diferenciou o consumo desses medicamentos nas três UTI brasileiras daquelas localizadas em países desenvolvidos com baixos níveis de resistência bacteriana. Ao contrário, foi o espectro de atividade antibacteriana dos antibióticos consumidos em maior quantidade que se destacou negativamente nas três UTI analisadas em nosso estudo. Desse modo, é possível que o uso desses medicamentos esteja associado ao maior risco de transmissão de microrganismos dentro das unidades. Na medida em que é maior a frequência de isolamento de germes resistentes nos pacientes internados nas três UTI, é frequente o emprego de antibacterianos de maior espectro. Por outro lado, é possível que o uso de antibióticos de maior espectro de atividade esteja associado à maior incidência de infecção hospitalar e à maior proporção de utilização procedimentos que aumentam o risco de ocorrência de infecção hospitalar. Por isso, o investimento mais importante nas três UTI, com objetivo de melhorar o uso dos antibacterianos, é a prevenção da transmissão de microrganismos resistentes, associada às medidas de controle e racionalização do consumo de antibacterianos. [82]

## **ANEXO 1**

# **AS BASES METODOLÓGICAS DOS ESTUDOS SOBRE MONITORAMENTO DE ANTIBACTERIANOS E O PADRÃO DE CONSUMO DESSES MEDICAMENTOS EM HOSPITAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.**

## **OBJETIVO**

Conhecer as bases da vigilância (fontes de dados, padronização da unidade de medida e denominador) empregada nos estudos sobre o consumo de antibacterianos publicados na literatura e, secundariamente, o padrão de consumo de antibacterianos em hospitais.

## **MÉTODO**

Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura no período de janeiro de 1975 a julho de 2007, utilizando-se a interface PubMed da Biblioteca Nacional de Medicina/Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América (MEDLINE). A pesquisa restringiu-se aos idiomas inglês, espanhol e português, aos artigos com resumos ou textos completos disponíveis na base de dados e utilizou-se da seguinte estratégia:

((“Drug utilization” [MeSH] AND “Anti-Bacterial Agents” [MeSH] AND “Hospitals” [MeSH]) OR (“Anti-Bacterial Agents”[MeSH] OR “Anti-Bacterial Agents/administration and dosage”[MeSH] OR “Anti-Bacterial Agents/drug therapy”[MeSH] OR “Anti-Bacterial Agents/economics”[MeSH] OR “Anti-Bacterial Agents/standards”[MeSH] OR “Anti-Bacterial Agents/therapeutic use”[MeSH])) AND (“Hospitals”[MeSH] OR “Hospitals/standards”[MeSH] OR “Hospitals/statistics and numerical data”[MeSH] OR “Hospitals/utilization”[MeSH]).

As listas de referências dos artigos selecionados foram utilizadas para complementar a pesquisa na base de dados.

Critérios de inclusão: artigos sobre avaliação do consumo de antibacteriano em hospital. Para atender ao segundo objetivo, foram incluídos os relatórios de programas de vigilância disponibilizados em inglês, espanhol ou português.

Critérios de exclusão: editoriais, artigos originais que não disponibilizaram resumos na base de dados e artigos de revisão; pesquisas que não empregaram a dose diária definida (DDD) para avaliação do consumo de antibacterianos ou que avaliaram somente algum

grupo específico de antibacterianos; pesquisa em hospital especializado ou em crianças; pesquisa restrita a algum setor do hospital. Para atender ao segundo objetivo, também foram excluídos os artigos que empregaram DDD não pertencente ao sistema ATC/DDD (falsa DDD), os que usaram o número de habitantes-dia como denominador do índice de consumo de antibacterianos e os que avaliaram a utilização de um grupo restrito ou específico de antibacterianos.

### **PROCEDIMENTOS PARA SELECIONAR A AMOSTRA E PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS DE INTERESSE**

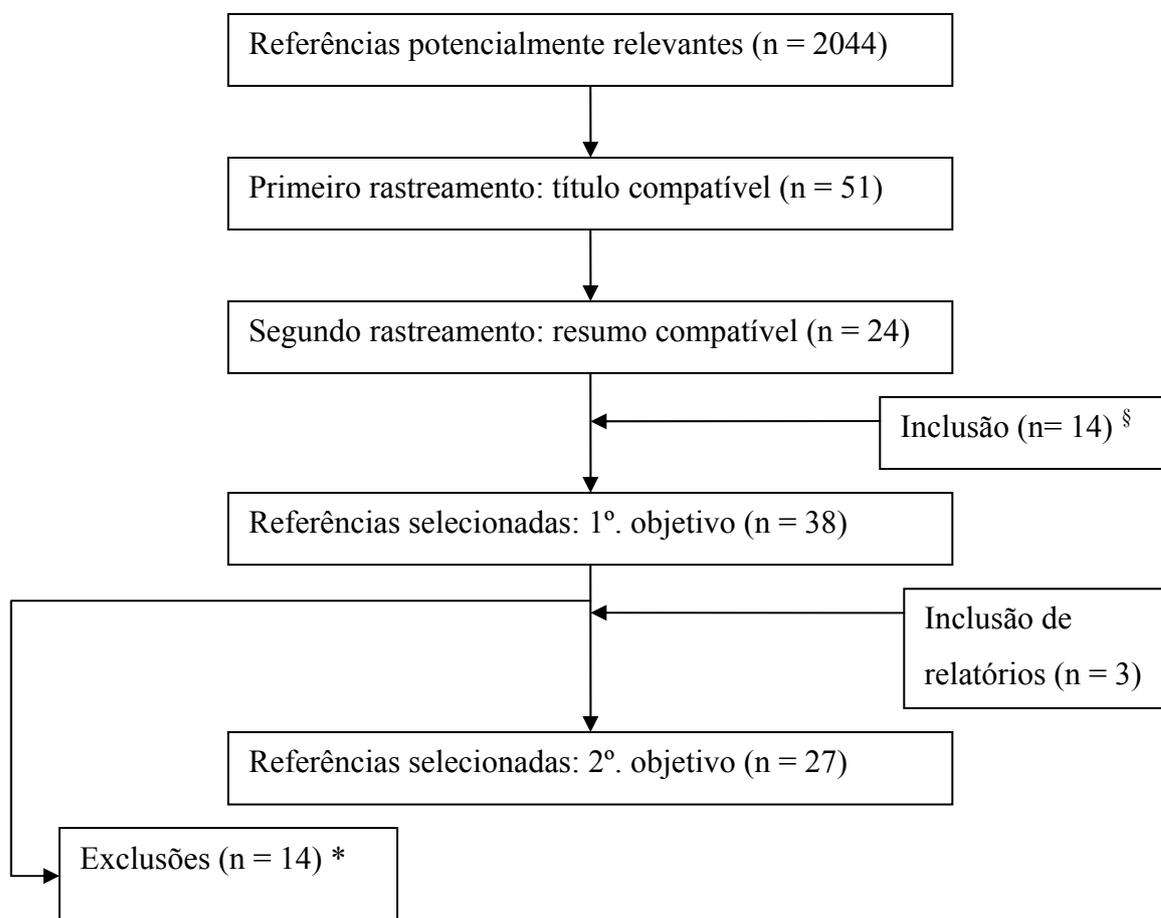
A partir dos títulos das referências potencialmente relevantes identificadas por intermédio da estratégia de pesquisa, foram selecionados os artigos que avaliaram a utilização de antibacterianos. Em seguida, os resumos das referências obtidas etapa anterior foram avaliados para verificar se o estudo utilizava a DDD para mensurar a quantidade de antibacterianos. Os artigos completos das referências identificadas a partir desse segundo rastreamento foram verificados para avaliar se a pesquisa não havia sido realizada em hospital especializado, setor específico do hospital ou em crianças. Para atender ao segundo objetivo, nessa etapa incluíram-se os relatórios de sistemas de vigilância e excluíram-se os seguintes artigos: os que empregaram DDD não pertencente ao sistema ATC/DDD (falsa DDD); os que usaram o número de habitantes-dia como denominador do índice de consumo de antibacterianos e os que avaliaram a utilização de um grupo restrito ou específico de antibacterianos. O Fluxograma do processo de seleção da amostra e as razões das exclusões estão assinalados na Figura 1A. Para responder ao primeiro objetivo, foram extraídos os seguintes dados: fonte de dados, numerador e denominador utilizados nas taxas de consumo de antibacterianos, nível de agregação em que foram apresentados os resultados, país onde o estudo foi realizado e ano de publicação do artigo.

Para responder ao segundo objetivo, foram extraídos dados complementares: o período de abrangência do estudo, tipo e número de hospitais, a taxa de consumo e os antibacterianos mais consumidos.

A seleção da bibliografia, a extração e a análise de dados foram realizadas por um único pesquisador. Utilizou-se um formulário padronizado para extração dos dados e somente os resultados de interesse para o atual estudo foram extraídos.

A forma de apresentação das taxas de consumo de antibacterianos nos diversos estudos avaliados não foi uniforme. Por isso, adotaram-se alguns critérios para extração dessa informação. Primeiro, deu-se preferência à taxa global (média ou mediana) da instituição ou do conjunto de instituições incluídas no estudo. Segundo, na ausência de uma taxa global, a taxa média (ou mediana) do final do período de estudo da instituição ou conjunto de instituições incluídas no estudo. Terceiro, na ausência das duas possibilidades anteriores, utilizou-se as taxas médias (ou medianas) de hospitais individuais ou segundo algum critério de estratificação empregada pelo autor. Por exemplo, hospitais universitários e hospitais comunitários.

Figura 1A: Fluxograma do processo de seleção da amostra



§ Identificados a partir das listas de referências

\* Razões para exclusão:

Dose diária definida (DDD) não pertencente ao sistema

ATC/DDD (n = 6)

Uso de habitantes-dia como denominador (n = 3)

Avaliação de grupos específicos de antibacterianos (n = 5)

Tabela 1A: bases da vigilância dos estudos sobre consumo de antibacterianos em hospitais.

Referências	Fontes de dados	Unidades de medida		Níveis de agregação	País/ano de publicação
		Numerador <sup>1</sup>	Denominador		
Espinoza, [151]	E. Farmácia	DDD (OMS, ?)	Pacientes-dia	Serviços do hospital	Chile/1989
Fletcher, [127]	C.V. Paciente	DDD (OMS, ?)	Admissão	Hospital	USA/1990
Lew, D.P. [141]	Não informado	DDD (OMS, ?)	Pacientes-dia	Hospital	Suíça/1996
Popova, [128]	M. Empresas de vendas de medicamentos, indústrias e base de dados nacional sobre medicamentos	DDD (OMS, 1992)	Habitantes-dia	País	Bulgária/1997
Monnet, [122]	D.L. Farmácia	DDD (não-OMS)	Pacientes-dia	UTI/não-UTI	USA/1998
Kiivet, [149]	R.A. Farmácia	DDD (OMS, 1992)	Leitos-dia	Departamentos do hospital	Estônia/1998
Carling, [130]	P.C. Farmácia	DDD (OMS, ?)	Pacientes-dia	Hospital	USA/1999

Tabela 1A (continuação): bases da vigilância dos estudos sobre consumo de antibacterianos em hospitais.

Referências	Fontes de dados	Unidades de medida		Níveis de agregação	País/ano de publicação
		Numerador	Denominador		
Fridkin, S.K. [12]	Farmácia	DDD (não-OMS)	Pacientes-dia	UTI/não-UTI	USA/1999
Vlahovic-Palcevski, V. [147]	Farmácia	DDD (OMS, 1997)	Leitos-dia	Hospital e serviços do hospital	Croácia/2000
Janknegt, R. [137]	Farmácia	DDD (OMS, ?)	Leitos-dia	Hospital	Holanda/2000
von Gunten, V. [131]	Não informado	DDD (OMS, ?)	Pacientes-dia	Hospital	Suíça/2001
Raveh, D. [124]	Paciente	DDD (não-OMS)	Leitos-dia	Hospital	Israel/2001
Gulbinovic, J. [150]	Farmácia	DDD (OMS, 1996)	Leitos-dia	Hospital	Lituânia/2001
Lesch, C.A. [123]	Farmácia	DDD (não-OMS)	Pacientes-dia	Hospital	USA/2001
Ansari, F. [152]	Farmácia	DDD (OMS, 1998)	Leitos-dia	Departamentos do hospital	Irã/2001

Tabela 1A (continuação): bases da vigilância dos estudos sobre consumo de antibacterianos em hospitais.

Referências	Fontes de dados	Unidades de medida		Níveis de agregação	País/ano de publicação
		Numerador	Denominador		
de Castro, M.S. [18]	Farmácia	DDD (OMS, 1997)	Leitos-dia	Hospital	Brasil/2002
Mazzeo, F. [157]	Farmácia	DDD (OMS, 1999)	Leitos-dia	Hospital	Itália/2002
Dollman, C.M. [125]	Farmácia	DDD (não-OMS)	Leitos-dia	Coorte de hospitais	Austrália/2003
Porreta, A. [146]	Farmácia	DDD (OMS, 2002)	Pacientes-dia	Hospital e departamentos do hospital	Itália/2003
Loeffler, J.M. [142]	Paciente	DDD (OMS, 1993)	Pacientes-dia	Hospital e UTI	Suíça/2003
Hermosilla, N.L. [144]	Farmácia	DDD (OMS, ?)	Pacientes-dia	Hospital e UTI	Espanha/2003
Vlahovic-Palcevski, V. [148]	Farmácia	DDD (OMS, 2000)	Leitos-dia	Hospital	Croácia/2003

Tabela 1A (continuação): bases da vigilância dos estudos sobre consumo de antibacterianos em hospitais.

Referências	Fontes de dados	Unidades de medida		Níveis de agregação	de	País/ano da publicação
		Numerador	Denominador			
Kitzes-Cohen, R. [153]	Farmácia	DDD (OMS, 2000)	Leitos-dia	Hospital e serviços hospital		Israel/2004
de With, K. [116]	Farmácia	DDD (OMS, 2001)	Pacientes-dia	Serviços hospital	do	Alemanha/2004
Aparici Bolufer, J.V. [145]	Farmácia	DDD (OMS, 1995)	Pacientes-dia	Hospital		Espanha/2004
Muller-Pebody, B. [136]	Registro nacional de estatística de drogas	DDD (OMS, 2001)	Leitos-dia	Hospital		Dinamarca/2004
Rogues, A.M. [143]	Não informado	DDD (OMS, 2003)	Pacientes-dia	Hospitais e serviços dos hospitais		França/2004
ICARE/NNIS/AUR [47]	Farmácia	DDD (OMS, ?)	Pacientes-dia	UTI/não-UTI		USA/2004

Tabela 1A (continuação): bases da vigilância dos estudos sobre consumo de antibacterianos em hospitais.

Referências	Fontes de dados	Unidades de medida		Níveis de agregação	País/ano de publicação
		Numerador	Denominador		
Benavides-Plascencia, L. [132]	Farmácia	DDD (OMS, ?)	Leitos-dia	Hospital e grupos de antibacterianos	México/2005
Blix, H.S. [135]	Não informado	DDD (OMS, ?)	Leitos-dia	Hospital	Noruega/2005
Kern, W.V. [139]	Farmácia	DDD (OMS, 2001)	Pacientes-dia ou leitos ocupados-dia	Setores do hospital (Enfermarias)	Alemanha/2005
Liem, T.B.Y. [138]	Farmácia	DDD (OMS, 2002)	Pacientes-dia e número de admissão	Todos os hospitais	Holanda/2005
Essack, S.Y. [126]	Farmácia	DDD (não-OMS)	Pacientes-dia	Nível do hospital (distrital, regional e terciário)	África do Sul/2005

Tabela 1A (continuação): bases da vigilância dos estudos sobre consumo de antibacterianos em hospitais.

Referências	Fontes de dados	Unidades de medida		Níveis de agregação	País/ano de publicação
		Numerador	Denominador		
de With,K. [140]	Indústria farmacêutica	DDD (OMS, 2003)	Pacientes-dia ou leitos ocupados-dia	UTI/não-UTI e departamentos cirúrgicos e não-cirúrgicos	Alemanha/2006
Vander Stichele, R.H. [129]	Instituições de políticas de saúde governamentais, fabricantes, distribuidoras de medicamentos, farmácia hospitalar, organizações de pesquisa de mercado e sistemas de reembolso.	DDD (OMS, 2003)	Habitantes-dia	País	Europa/2006

Tabela 1A (continuação): bases da vigilância dos estudos sobre consumo de antibacterianos em hospitais.

Referências	Fontes de dados	Unidades de medida		Níveis de agregação	de	País/ano de publicação
		Numerador	Denominador			
Livesey, [133]	J.E. Farmácia	DDD (OMS, ?)	Pacientes-dia	Hospital		Nova Zelândia/2006
Alfandari, [134]	S. Não informado	DDD (OMS, 2005)	Pacientes-dia	Coorte de hospitais		França/2007
Polk, R.E. [106]	Companhia de informação que presta serviço às indústrias de assistência à saúde. A base de dados possui informação sobre pacientes e medicamentos.	DDD (OMS, 2005)	Pacientes-dia	Hospital		USA/2007

<sup>1</sup> Numerador da taxa de consumo de antibacterianos. DDD – dose diária definida (OMS – Organização Mundial da Saúde, versão).

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais.

Referência – País	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Espinoza, E. [151] – Chile	1983 – 1987	Hospital universitário	Taxa média de consumo de antibacteriano: 1,99 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia (1987) No período de 1983 a 1987 houve diminuição de 21,7% na taxa de consumo (2,54 para 1,99 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia). Os mais consumidos: penicilinas, aminoglicosídeos, cefalosporinas e cloranfenicol.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos.
Lew, D.P. [141] Suíça.	Anos de 1990 – (não é possível precisar o ano da pesquisa).	Cinco hospitais universitários (800-1000 leitos) e seis hospitais não-universitários (200-400 leitos).	Taxa média de consumo de antibacterianos – hospitais universitários: 292 DDD <sub>1000</sub> pacientes-dia; hospitais não-universitários: 224 DDD <sub>1000</sub> pacientes-dia.	Padrão = frequência e distribuição por tipo de afiliação do hospital.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência país	Período	Tipo/número de hospitais	de	Resultados	Observações
Kiivet, R-A. [149] Estônia	1992 – 1995	Hospital universitário (785 leitos)		Taxa média de consumo de antibacterianos: 48 DDD <sub>100</sub> leitos-dia (1995).  No período de 1992 a 1995 houve aumento de 17,1% na taxa consumo (41 para 48 DDD <sub>100</sub> leitos-dia).  Os mais consumidos: Doxiciclina, ampicilina e gentamicina.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos e serviços do hospital.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Janknegt, R. [137] – Holanda	1991 – 1996	54 hospitais (70% do total dos leitos) distribuídos da seguinte maneira: 4 universitários, 25 de ensino e 25 com < 500 leitos. Somente 21 hospitais forneceram dados completos.	Taxa média de consumo de antibacterianos: 42,5 DDD <sub>100</sub> leitos-dia. No período de 1991 a 1996 houve aumento de 13,9% na taxa de consumo (37,3 para 42,5 DDD <sub>100</sub> leitos-dia) – valor p = 0.026 Os mais consumidos (DDD <sub>100</sub> em 1996): amoxicilina/clavulanato (12,5), ampicilina/amoxicilina (7,3), fluorquinolonas (3,3), flucloxacilina (3,3).	Não especifica se os resultados correspondem aos hospitais com dados completos. Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos.
Vlahovic-Palcevski, V. [147] – Croácia	1997	Hospital de ensino (1520 leitos).	Taxa média de consumo de antibacterianos: 39 DDD <sub>100</sub> leitos-dia Os mais consumidos: penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e quinolonas.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos e serviços.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Gulbinovic, J. [150] Lituânia	1997 –	Hospital universitário (1000 leitos)	Taxa média de consumo de antibacterianos: 15 DDD <sub>100</sub> leitos-dia. Os mais consumidos: cefuroxima, ciprofloxacina, cloxacilina e fenoximetilpenicilina.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos.
Ansari, F. [152] Irã	Abril-setembro 1997	Hospital universitário (420 leitos)	Taxa média de consumo de antibacterianos: 101,9 DDD <sub>100</sub> leitos-dia Os mais consumidos: ampicilina, cefazolina, ceftizoxime, gentamicina e cefalexina.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos e serviços do hospital.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
de Castro, M.S. [18] – Brasil	1990 – 1996	Hospital universitário	Taxa média de consumo de antibacterianos: 104,5 DDD <sub>100</sub> leitos-dia. No período de 1990 a 1996 houve aumento de 48,7% na taxa de consumo (83,8 para 124,6 DDD <sub>100</sub> leitos-dia). Os mais consumidos: penicilinas de amplo espectro, penicilinas sensíveis às beta-lactamases, aminoglicosídeos e cefalosporinas de 1 <sup>a</sup> . geração.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos e por ano.
Mazzeo, F. [157] – Itália.	Jan-set 1999 e jan-set 2000	Hospital universitário (800 leitos).	Não apresenta taxa média de consumo de antibacterianos. Os mais consumidos (2000): cefalosporinas, penicilinas e aminoglicosídeos.	Padrão = distribuição por grupos de antibacterianos.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Loeffler, J.M. [142] – Suíça	1996 – 2000	Hospital universitário, terciário, com 1200 leitos.	Taxa média de consumo de antibacterianos no período: 40 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia. No período de 1996 a 2000 houve aumento de 25% na taxa consumo. Os mais consumidos: penicilinas, cefalosporinas e fluorquinolonas.	Padrão = frequência e a distribuição por serviços (UTI).
Vlahovic-Palcevski, V. [148] – Croácia.	1990 – 2000	Hospital de ensino (1300 leitos).	Taxa média de consumo de antibacterianos: 22,7 DDD <sub>100</sub> leitos-dia (1990) e 36,3 DDD <sub>100</sub> leitos-dia (2000). Os mais consumidos (2000): penicilinas e cefalosporinas.	Padrão = frequência e a distribuição por ano e por grupo de antibacterianos.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Hermosilla-Nájera, L. [144] – Espanha	1996 – 2000	Hospital geral (270 leitos) com UTI de 9 leitos.	<p>Taxa média de consumo de antibacterianos: 59,5 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia.</p> <p>Houve tendência diminuição do consumo durante o período.</p> <p>Os mais consumidos: penicilinas, cefalosporinas, trimetoprim/sulfametoxazol, aminoglicosídeos e quinolonas.</p> <p>UTI: 176,2 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia.</p> <p>Há relato de que houve tendência de aumento do consumo durante o período.</p> <p>Os mais consumidos: aminoglicosídeos, cefalosporinas, penicilinas, glicopeptídeos, e outros agentes beta-lactâmicos.</p>	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos e UTI/não-UTI.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Porreta, [146] – Itália	A. 2000	15 hospitais, incluindo universitários (384 a 1809 leitos)	Taxa média de consumo de antibacterianos: 51,1 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia.  Os mais consumidos (DDD <sub>100</sub> ): Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas (15,0), outros antibacterianos beta-lactâmicos (11,5), quinolonas (7,7) e aminoglicosídeos (7,2).	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos e serviços.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Rogues, A.M. [143] – França	1999	49 hospitais na região sudeste Classificou hospitais em grupos – A (9 hospitais): < 100 leitos; B (20 hospitais): 100-300 leitos; e C (20 hospitais): > 300 leitos.	Taxa média de consumo de antibacterianos: 40,2 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia. Taxa média de consumo de antibacterianos por grupos de hospitais (DDD <sub>100</sub> ) - A: 35,9; B: 43,7; e C: 39,3. Os mais consumidos (DDD <sub>100</sub> ): penicilinas/inibidores de beta-lactamases (13,6), grupo penicilinas e carboxipenicilinas (8,9) e fluorquinolonas (3,7).	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos, serviços e tamanho do hospital.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Kitzes-Cohen, R. [153] Israel.	1998 – 2000	Hospital terciário	Taxa média de consumo de antibacteriano: 93,7 DDD <sub>100</sub> leitos-dia (2000). No período de 1998 a 2000 houve diminuição de 3,8% na taxa de consumo (97,4 para 93,7 DDD <sub>100</sub> leitos-dia). Os mais consumidos: amoxicilina/clavulanato, cefuroxima, ampicilina e ciprofloxacina.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos e serviços.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	de	Resultados	Observações
ICARE/NNIS/AUR [47] – USA.	1998 – 2004	45 hospitais-NNIS		Não apresenta taxa média de consumo antibacterianos. Mais consumidos (DDD <sub>100</sub> ): grupo ampicilina – ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina e amoxicilina/clavulanato (15,2), fluorquinolonas (9,4), cefalosporinas 1ª. geração (7,9) e cefalosporinas 3ª. geração (6,4).	Padrão = distribuição por grupos de antibacterianos e UTI/não-UTI
Aparici-Bolufer, J.V. [145] – Espanha	1998 – 2002	Hospital regional		Taxa média (aproximada) de consumo de antibacterianos: 80 DDD <sub>100</sub> (1998) e 80 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia (2002). Os mais consumidos: combinações de penicilinas, cefalosporinas e quinolonas.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos. Os resultados são apresentados em gráficos e dificulta a obtenção dos valores.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência país	– Período	Tipo/número de hospitais	de	Resultados	Observações
de With, K. 1998 [116] – 2000 Alemanha		Oito universitários.	hospitais	Taxa média de consumo antibacterianos (serviços cirúrgicos): 60,1 DDD <sub>100</sub> ; (serviços médicos): 79,3 DDD <sub>100</sub> . UTI cirúrgica: 146 DDD <sub>100</sub> UTI médica: 187 DDD <sub>100</sub> Os mais consumidos (DDD <sub>100</sub> ): beta- lactâmicos – serviços cirúrgicos (38,8); serviços médicos (38,0), fluorquinolonas – serviços cirúrgicos (9,6); serviços médicos (17,7).	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos e serviços.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Muller-Pebody, B. [136] Dinamarca	1997 – 2001	Todos os hospitais públicos (55 hospitais ou grupos de hospitais)	<p>Taxa média de consumo de antibacterianos: 44,8 DDD<sub>100</sub> leitos-dia.</p> <p>No período de 1997 a 2001 houve aumento de 17,9% na taxa de consumo (38,0 para 44,8 DDD<sub>100</sub> leitos-dia).</p> <p>Os mais consumidos (DDD<sub>100</sub> em 2001): Penicilinas com espectro estendido (10,9), penicilinas sensíveis às beta-lactamases (9,9), cefalosporinas (5,6) e penicilinas resistentes às beta-lactamases (5,6).</p>	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Kern, W.V. [139] Alemanha	2000 – 2002	40 hospitais regionais (não-universitários) na região sudoeste (13 – 21% dos hospitais com < 200 leitos, 17 – 35% com 200-399 leitos e 10 – 25% com $\geq$ 400 leitos).	Taxa média de consumo de antibacterianos: 49 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia. No período de 2001 a 2002 houve aumento de 3,4% na taxa na consumo (47,4 para 49 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia). Os mais consumidos: Beta-lactâmicos, fluorquinolonas e macrolídeos/clindamicina.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos, serviços e tamanho do hospital. Consumo total depende pouco do tamanho do hospital, mas há diferença entre os serviços (cirúrgicos, médicos e UTI).

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Liem, T.B.Y. [138] Holanda	1997 – 2002	49 hospitais (1997) e 59 hospitais (2002). Em 2002, dos 59 hospitais 7 universitários e 52 regionais.	Taxa média de consumo de antibacterianos: 58,5 DDD <sub>100</sub> pacientes- dia. No período de 1997 a 2002 houve aumento de 23,9% na taxa de consumo (47,2 para 58,5 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia) – valor p < 0.001 Os mais consumidos (DDD <sub>100</sub> em 2002): Penicilinas/inibidores beta-lactamases (20,6), cefalosporinas e subst. relacionadas (6,3), penicilinas com espectro estendido (6,2), fluorquinolonas (5,7).	Não especifica se os resultados correspondem aos hospitais com dados completos. A taxa de consumo é maior nos hospitais universitários do que nos hospitais regionais. Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos e aos tipos de hospital.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	de	Resultados	Observações
Blix, H.S. [135] Noruega	1998 – 1999	13 hospitais, incluindo aqueles com emergência, referência e os universitários.	de	Taxa média de consumo de antibacterianos: 47,5 DDD <sub>100</sub> leitos-dia. Os mais consumidos: penicilinas sensíveis às beta-lactamases, penicilinas de espectro estendido e cefalosporinas de 2 <sup>a</sup> . geração.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos. O tamanho, o tipo e a localização geográfica não foram preditores do uso de antibacterianos.
de With, K. [140] Alemanha	2003	145 hospitais (89 com < 400 leitos, 29 com 400-800 leitos e 27 com > 800 leitos)	de	Taxa média ponderada de consumo de antibacterianos: 49,6 DDD <sub>100</sub> pacientes- dia. Taxa média ponderada de consumo de antibacterianos em UTI/não-UTI: 112,3/47,1 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia. Os mais consumidos: beta-lactâmicos de espectro intermediário, fluorquinolonas e beta-lactâmicos de espectro estreito.	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos, serviços, região e tamanho do hospital. Na regressão logística houve associação de alta taxa de consumo com a afiliação do hospital (universitário) e com unidades de hematologia/oncologia.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	de	Resultados	Observações
SWEDRES [9] – Suécia	1997 – 2005	Todos os hospitais		<p>Taxa média de consumo de antibacterianos: 58,9 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia.</p> <p>No período de 1997 a 2005 houve aumento de 49,5% na taxa de consumo (39,4 para 58,9 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia).</p> <p>Os mais consumidos (DDD<sub>100</sub> em 2005): cefalosporinas (9,9), penicilinas resistentes às beta-lactamases (7,7), tetraciclinas (7,3) e penicilinas de espectro estendido (7,3).</p>	<p>Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos.</p> <p>A partir dos resultados, são iniciados projetos específicos em nível nacional e regional.</p>

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
DANMAP [112] Dinamarca	1997 – 2005	Todos os hospitais públicos (67 hospitais ou grupos de hospitais em 2005)	Taxa média de consumo de antibacterianos: 62,4 DDD <sub>100</sub> leitos-dia.  No período de 1997 a 2005 houve aumento de 48,2% na taxa de consumo (42,1 para 62,4 DDD <sub>100</sub> leitos-dia).  Os mais consumidos (DDD <sub>100</sub> em 2005): penicilinas de espectro estendido (13,0), penicilinas sensíveis às beta-lactamases (12,3), cefalosporinas de 2 <sup>a</sup> . geração (7,9) e penicilinas resistentes às beta-lactamases (6,8).	Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos.

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência – país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
NetMap [113] – Holanda	2001 – 2005	60% dos hospitais da Holanda	<p>Taxa média de consumo de antibacterianos: 58,3 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia.</p> <p>No período de 2001 a 2005 houve aumento de 25,4% na taxa de consumo aumento da taxa de consumo (46,5 para 58,3 DDD<sub>100</sub> pacientes-dia).</p> <p>Os mais consumidos (DDD<sub>100</sub> em 2005): Penicilinas/inibidores de beta-lactamases (13,9), cefalosporinas (7,4), fluorquinolonas (7,3), penicilinas de espectro estendido (6,7).</p>	<p>Não especifica como foi composta a coorte de hospitais.</p> <p>Padrão = frequência e a distribuição por grupos de antibacterianos.</p>

Tabela 1B: padrão de consumo de antibacterianos em hospitais (continuação).

Referência país	Período	Tipo/número de hospitais	Resultados	Observações
Polk, R.E. [106] – USA.	01/08/2002 a 31/07/2003	130 hospitais gerais que participam no “Acute Care Tracker”. Média número de leitos: 288.	Média da taxa de consumo de antibacterianos: 792 DDD <sub>1000</sub> pacientes- dia. Não apresenta os mais consumidos.	Padrão = a frequência de consumo.

## **ANEXO 2**

## **O PADRÃO DE CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.**

### **OBJETIVO**

Conhecer o padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (UTI), em particular das UTI gerais (médico-cirúrgicas ou interdisciplinares).

### **MÉTODO**

Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura no período de janeiro de 1975 a julho de 2007, utilizando-se a interface PubMed da Biblioteca Nacional de Medicina/Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América (MEDLINE). A pesquisa restringiu-se aos idiomas inglês, espanhol e português, aos artigos com resumos ou textos completos disponíveis na base de dados e utilizou-se da seguinte estratégia:

("Drug Utilization"[MeSH] OR "Prescriptions, Drug"[MeSH] OR "Prescriptions, Drug/statistics and numerical data"[MeSH]) AND ("Anti-Bacterial Agents"[MeSH] OR "Anti-Bacterial Agents/pharmacology"[MeSH] OR "Anti-Bacterial Agents/therapeutic use"[MeSH] OR "Anti-Bacterial Agents/therapy"[MeSH]) OR ("Bacterial Infections"[MeSH] OR "Bacterial Infections/drug therapy"[MeSH] OR "Bacterial Infections/microbiology"[MeSH]) OR ("Drug Resistance, Bacterial"[MeSH]) AND ("Intensive Care Units"[MeSH] OR "Intensive Care Units/statistics and numerical data"[MeSH]) OR ("Drug utilization"[MeSH] OR "Prescriptions,Drug"[MeSH]) AND ("Anti-Bacterial Agents"[MeSH] OR "Bacterial Infections"[MeSH] OR "Drug Resistance,Bacterial"[MeSH]) AND "Intensive Care Units"[MeSH]

A pesquisa foi complementada a partir das listas de referências dos artigos selecionados e dos estudos realizados em hospitais que incluíram dados sobre as UTI.

Critérios de inclusão: artigos sobre avaliação do consumo de antibacteriano em UTI.

Critérios de exclusão: editoriais, artigos originais que não disponibilizaram resumos na base de dados e artigos de revisão; artigos que não empregaram a DDD para avaliação do consumo de antibacterianos ou que avaliaram somente algum grupo específico de antibacterianos; pesquisa em UTI especializada ou pediátrica.

## **PROCEDIMENTOS PARA SELECIONAR A AMOSTRA E PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS DE INTERESSE**

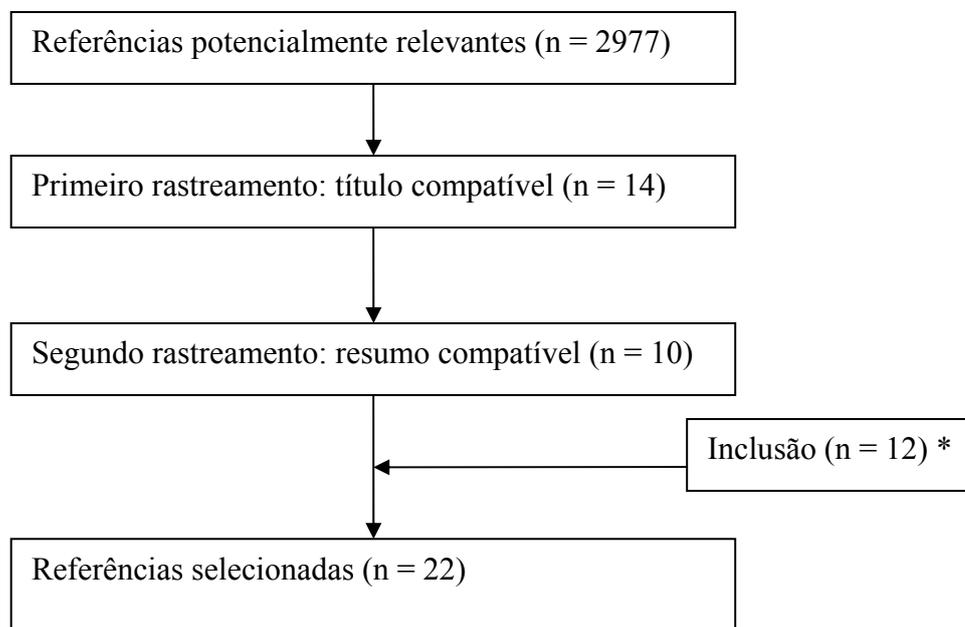
A partir dos títulos das referências potencialmente relevantes foram identificados os artigos que avaliaram a utilização de antibacterianos. Em seguida, os resumos das referências selecionadas na etapa anterior foram avaliados para verificar se o estudo utilizava a DDD para mensurar a quantidade de antibacterianos. Os artigos completos das referências selecionadas a partir desse segundo rastreamento foram verificados para avaliar se a pesquisa não havia sido realizada em UTI especializada ou pediátrica. O Fluxograma do processo de seleção da amostra e as razões das exclusões estão assinalados na Figura 2A.

Para responder ao objetivo do estudo, foram extraídos os seguintes dados: o país onde o estudo foi realizado, o objetivo, o método (tipo de estudo, a seleção dos hospitais e das UTI, a versão do sistema ATC/DDD e fonte de dados), os resultados (taxa de consumo e os antibacterianos mais consumidos) e alguma observação sobre o estudo considerada importante pelo investigador.

A seleção da bibliografia, a extração e a análise de dados foram realizadas por um único pesquisador. Utilizou-se um formulário padronizado para extração dos dados e somente os resultados de interesse para o atual estudo foram extraídos.

A forma de apresentação das taxas de consumo de antibacterianos nos diversos estudos avaliados não foi uniforme. Por isso, adotaram-se alguns critérios para extração dessa informação. Primeiro, deu-se preferência à taxa global (média ou mediana) da UTI ou do conjunto de UTI incluídas no estudo. Segundo, na ausência de uma taxa global, a taxa média (ou mediana) do final do período de estudo da UTI ou conjunto de UTI incluídas no estudo. Terceiro, na ausência das duas possibilidades anteriores, utilizou-se as taxas médias (ou medianas) de UTI individuais ou segundo algum critério de estratificação empregada pelo autor. Por exemplo, UTI médica e UTI cirúrgica.

Figura 2A: Fluxograma do processo de seleção da amostra



\* Critérios para inclusão:

Artigos previamente identificados e selecionados para avaliação do padrão de consumo em hospitais e que continham dados sobre UTI.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva.

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Kiivet, R.A. et al. [149] – Estônia.	Em que extensão o padrão de uso de medicamentos na Estônia reflete aquele do hospital de ensino universitário, o qual é o centro de treinamento da única escola médica do país? O estudo foi realizado para responder a essa questão.	Estudo ecológico. Hospital de ensino. Período: 1992-1995. Versão ATC/DDD – 1992. Fonte de dados – farmácia.	Média da taxa de consumo de antibacterianos na UTI: 243 DDD <sub>100</sub> leitos-dia (1992). O antibacteriano mais consumido: aminoglicosídeos (1992).	

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Petersen, I.S. et al. [79] – Dinamarca.	Conhecer o nível geral de consumo de antibióticos em 30 UTI dinamarquesas. Além disso, um estudo prospectivo das características dos pacientes, tratamento antibiótico e resultados de culturas microbiológicas durante o período de dois meses (em 4 das 30 UTI).	Estudo retrospectivo. Período: 1995. Seleção hospitais e tipos de UTI – resposta voluntária ao questionário. Participaram 30 UTI (81% de resposta ao questionário). Versão ATC/DDD – 1995. Fonte de dados – farmácia. Estudo prospectivo. Período: dois meses/1996. Seleção dos hospitais e tipos de UTI – 4 UTI assumidas terem grandes diferenças entre si no consumo de antibiótico.	Mediana da taxa de consumo – 124 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia (limites: 49 – 264). A mediana da taxa de consumo nas quatro UTI selecionadas para o estudo prospectivo – 139, 144, 147 e 264 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia. Os antibióticos mais consumidos (em DDD <sub>100</sub> ): Aminopenicilinas (25,6), penicilina G (16,5), metronidazol (12,6), macrolídeos (11,2), cefalosporinas 2 <sup>a</sup> . geração (9,5) e aminoglicosídeos (9,5).	A proporção de pacientes que recebeu antibiótico nas quatro UTI variou de 72% a 97%.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Erlandsson, C.M. et al. [120] – Suécia.	Investigar a resistência antibiótica, consumo de antibiótico e demografia de UTI situadas no sudoeste da Suécia durante o período 1995-1997.	Não informa sobre o tipo do estudo. Parece prospectivo. Período: 1995-1997. Não informa sobre a seleção dos hospitais. Foram incluídas oito UTI: quatro de condados e quatro de hospitais universitários (incluiu UTI especializadas). Versão ATC/DDD – ?. Não informa a fonte de dados sobre o consumo de antibacterianos.	Média da taxa de consumo na UTI geral (1100 DDD <sub>1000</sub> ) e UTI dos condados (entre 1100 e 1500 DDD <sub>1000</sub> ) pacientes-dia. Cefalosporinas (entre 225 e 280 DDD <sub>1000</sub> ) e as isoxazolilpenicilinas (entre 250 e 270 DDD <sub>1000</sub> ) foram os antibacterianos mais consumidos.	Não houve correlação entre o consumo de antibacterianos e o escore APACHE.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Vlahovic-Palcevski, V. et al. [147] – Croácia.	Avaliar o impacto do uso restrito de alguns agentes antibacterianos sobre o uso de total de antibióticos no hospital universitário de Rijeka.	Estudo ecológico. Hospital com 1520 leitos. Período: 1997. Versão ATC/DDD – 1997. Fonte de dados – farmácia.	Taxa média de consumo de antibacterianos na UTI – 1º semestre: 173,3 DDD <sub>100</sub> ; 2º semestre: 121,1 DDD <sub>100</sub> leitos-dia. Os antibacterianos mais consumidos 2º semestre (DDD <sub>100</sub> ): penicilinas (36,8), cefalosporinas 26,6).	UTI = Unidade de anestesiologia e terapia intensiva.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência	Objetivo	Método	Resultados	Observações
– país				
Ansari, F. [152] – Irã.	Delinear o padrão e os custos do uso de anti-infecciosos em um hospital de ensino do Irã.	Estudo ecológico. Hospital de ensino (420 leitos). Inquérito. Período: 1997. Versão ATC/DDD – ?. Fonte de dados – não informado.	Taxa média de consumo de antibacterianos na UTI: 166 DDD <sub>100</sub> leitos-dia. Os antibacterianos mais consumidos (DDD <sub>100</sub> ): ceftizoxime (47,6), cefazolina (32,4), ampicilina (16,5) e gentamicina (15,9).	Ceftizoxime é uma cefalosporina de 3ª. geração.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Walther, S.M. et al. [156] Suécia.	Monitorar a prescrição de antibiótico, de organismos isolados e sua sensibilidade em UTI individuais e relacionar esses dados com a prática clínica associada com o uso de antibióticos, medidas de controle de infecção e diversidade de pacientes.	Estudo ecológico, retrospectivo. Período: 2000. Seleção dos hospitais e tipos de UTI – resposta voluntária ao questionário enviado por e-mail. Participaram 38 UTI (centros de cuidados terciários – n = 10, hospitais de condados – n = 20, e hospitais locais – n = 8). Versão ATC/DDD – 1991. Não informa a fonte de dados sobre o consumo de antibacterianos.	Mediana da taxa de consumo (amplitude) – UTI hospitalares locais: 1072 DDD <sub>1000</sub> (807 – 1377); UTI hospitalares condados: 1170 DDD <sub>1000</sub> (604 – 2415); UTI hospitalares regionais: 1541 DDD <sub>1000</sub> (584 – 2247) leitos-dia. Antibacterianos consumidos: cefalosporinas (26%), isoxazolilpenicilinas (16%), carbapenêmicos e fluorquinolonas. A cefuroxima foi a cefalosporina mais utilizada na maioria das UTI.	Não houve diferença significativa entre os tipos de UTI com relação as taxas de consumo: valor p = 0,18.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Meyer, E. et al. [15] – Alemanha.	Descrever a implantação do método baseado na UTI para a vigilância do uso de antimicrobiano e resistência em 35 UTI alemães.	Estudo prospectivo, ecológico. Período: 02/2001-06/2002. Seleção dos hospitais e tipos de UTI – participantes voluntários do componente UTI do sistema de vigilância das infecções hospitalares da Alemanha (KISS). Participaram 35 UTI. Hospitais: 13 universitários; 6 de ensino; e 6 outros. Tipos de UTI – 10 médicas; 14 interdisciplinares; 11 cirúrgicas/neurocirúrgicas. Versão ATC/DDD – ?. Fonte de dados – farmácia hospitalar.	Média da taxa de consumo de antibacterianos: 1337 DDD <sub>1000</sub> pacientes-dia. Os antibacterianos mais consumidos (DDD <sub>1000</sub> ): penicilinas/inibidores beta-lactamases (338,3), quinolonas (155,5), cefalosporinas 2 <sup>a</sup> . geração (124,6) e cefalosporinas 3 <sup>a</sup> . geração. UTI interdisciplinares: os mesmos grupos de antibacterianos, na mesma ordem.	

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência	Objetivo	Método	Resultados	Observações
– país				
Loeffler, J.M. et al. [142] Suíça.	Elaborar um sistema de vigilância – simples, baseado no computador, que compare e correlacione uso de antibióticos e padrão de resistência e tendência em um hospital de cuidados terciários.	Estudo ecológico, retrospectivo. Duas UTI (médica e cirúrgica) de um hospital universitário (1200 leitos). Período: 1996 - 2000. Versão ATC/DDD – 1993. Fonte de dados: farmácia.	Média da taxa de consumo de antibacterianos: UTI cirúrgica - 462 DDD <sub>1000</sub> ; UTI médica - 683 DDD <sub>1000</sub> . Os antibacterianos mais consumidos: UTI cirúrgica - cefalosporinas 1G/2G e penicilinas; UTI médica - penicilinas, macrolídeos, cefalosporinas e carbapenêmicos.	Densidade de consumo de antibacterianos em UTI muito abaixo dos valores observados em outras instituições universitárias.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Porretta, A. et al. [146] – Itália.	Descrever os resultados da vigilância multicêntrica sobre gastos e uso de antimicrobianos em 15 hospitais italianos que participaram do estudo Inf-Nos em 2001.	Estudo ecológico. 15 hospitais (inclui terciários e universitários, variando de 384 – 1809 leitos). Período: 2000 Versão ATC/DDD – 2002. Fonte de dados – farmácia.	Média da taxa de consumo de antibacterianos em UTI: 232,8 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia (2000). Os antibacterianos mais consumidos (DDD <sub>100</sub> ): penicilinas (77,3), outros beta-lactâmicos (37,4), aminoglicosídeos (26,0).	Inf-Nos é um estudo nacional, multicêntrico sobre IH.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Hermosilla-Nájera, L. et al. [144] – Espanha.	Descrever o perfil do consumo de antimicrobianos em um hospital geral por intermédio de exame separado da UTI e de outras áreas de internação, bem como avaliar a tendência de uso durante o período de cinco anos.	Estudo ecológico, retrospectivo. Hospital geral com 270 leitos (nove leitos de UTI). Período: 1996-2000. Versão ATC/DDD – ?. Fonte de dados – farmácia.	Média da taxa de consumo de antibacterianos na UTI: 176,2 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia. Os antibacterianos mais consumidos: aminoglicosídeos, cefalosporinas, penicilinas e glicopeptídeos.	

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Hanberger, H. et al. [121] Suécia.	Apresentar os resultados dos dois primeiros anos do ICU-STRAMA.	Estudo ecológico. Período: 1999-2000. Seleção dos hospitais e tipos de UTI – resposta voluntária ao questionário enviado por e-mail. Participaram 29 UTI (centros de cuidados terciários – n = 7, hospitais gerais distritais – n = 14, e hospitais gerais – n = 8). Versão ATC/DDD – ?. Não informa a fonte de dados sobre o consumo de antibacterianos.	Mediana da taxa de consumo do conjunto das UTI (amplitude): 1147 DDD <sub>1000</sub> (605 – 2143) leitos-dia. Mediana da taxa de consumo por tipo de hospital (amplitude) – cuidados terciários: 1392 DDD <sub>1000</sub> (1000 – 2143); hospitais gerais distritais: 1201 DDD <sub>1000</sub> (757 – 1722); e hospitais gerais: 983 DDD <sub>1000</sub> (758 – 1021). Antibacterianos consumidos (% da quantidade total e DDD <sub>1000</sub> ) – cefalosporinas (26% - 287), isoxazolilpenicilinas (13% - 156) carbapenens (10% - 113) e fluorquinolonas (8% - 92). Cefuroxima – cefalosporina mais utilizada (79% do total).	A mediana do escore APACHE foi 12,1 (8,7 – 16,7) e foi informado em 62% das unidades. Não houve diferença significativa entre os tipos de UTI com relação as taxas de consumo: valor p = 0,125.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência	Objetivo	Método	Resultados	Observações
– país				
Meyer, E. et al. [158] – Alemanha.	Relatar os primeiros resultados sobre a vigilância de antimicrobianos e resistência antimicrobiana em UTI (SARI).	Estudo prospectivo, ecológico. Período: 02/2001-06/2002. Seleção dos hospitais e tipos de UTI – participantes voluntários do componente UTI do sistema de vigilância das infecções hospitalares da Alemanha (KISS). Participaram 35 UTI. Hospitais: 13 universitários; 6 de ensino; e 6 outros. Tipos de UTI – 10 médicas; 14 interdisciplinares; 11 cirúrgicas/neurocirúrgicas. Versão ATC/DDD – 1999. Fonte de dados – farmácia hospitalar.	Média (mediana) da taxa de consumo de antibacterianos: 1337 (1300) DDD <sub>1000</sub> pacientes-dia. Mediana da taxa de consumo de antibacterianos nas UTI interdisciplinares: 1252 DDD <sub>1000</sub> pacientes-dia. Os antibacterianos mais consumidos (DDD <sub>1000</sub> ): penicilinas/inibidores beta-lactamases, fluorquinolonas, cefalosporinas de 2 <sup>a</sup> . e 3 <sup>a</sup> . gerações.	Esse artigo reproduz os mesmos resultados do artigo anterior. A diferença foi a maior especificação de alguns resultados.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
de With, K. et al. [116] Alemanha.	Sumário dos principais resultados do inquérito piloto INTERREGIO-II que cobriu os serviços médicos e cirúrgicos de oito hospitais universitários localizados em seis estados.	Estudo ecológico. Oito hospitais universitários. Período: 1998 – 2000. Versão do ATC/DDD – 2001. Fonte de dados – farmácia.	Média da taxa de consumo de antibacterianos UTI médica: 187 DDD <sub>100</sub> leitos-dia (1998-2000). Os antibacterianos mais consumidos (DDD <sub>100</sub> ): beta-lactâmicos de amplo espectro (43,9), beta-lactâmicos de espectro intermediário (41,1). Média da taxa de consumo de antibacterianos na UTI cirúrgica: 146 DDD <sub>100</sub> leitos-dia. Os antibacterianos mais consumidos na UTI cirúrgica (DDD <sub>100</sub> ): beta-lactâmicos de espectro intermediário (51,0), beta-lactâmicos de amplo espectro (33,1).	

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – Objetivo	Método	Resultados	Observações
Rogues, A.M. et al. [143] – França. Descrever o uso de antibióticos em 49 hospitais na região sudoeste da França.	Estudo ecológico. 49 hospitais (9 hospitais: < 100 leitos; 20 hospitais: 100-300 leitos; 20 hospitais > 300 leitos). Dois hospitais universitários > 1000 leitos e 17 hospitais privados. 29 UTI. Período: 1999	Média (mediana e amplitude) da taxa de consumo de antibacterianos na UTI: 1285 (1435 e 383-2916) DDD <sub>1000</sub> pacientes-dia.	

---

Versão

ATC/DDD –

?

Fonte de

dados – não

informa.

---

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Kitzes-Cohen R. et al. [153] – Israel.	Descrever o uso de antibiótico nos departamentos de um hospital terciário em Israel durante o período de 1998-2000.	Estudo ecológico. Período: 1998-2000. Tipo de UTI: geral com seis leitos. Versão ATC/DDD – 2002. Fonte de dados – farmácia.	Taxa média de consumo de antibacteriano na UTI: 180,6 DDD <sub>100</sub> (1998) a 159,3 DDD <sub>100</sub> (2000) leitos-dia.	

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência	Objetivo	Método	Resultados	Observações
– país				
Kern, W.V. et al. [139] – Alemanha.	Sumário dos principais resultados do inquérito piloto INTERREGIO-II que cobriu os serviços médicos e cirúrgicos de 42 hospitais gerais, regionais, não universitários localizados na região sudoeste do país.	Estudo ecológico. 40 hospitais gerais, regionais, não universitários da região sudoeste da Alemanha. 53 UTI (25 interdisciplinares, 15 médicas e 13 cirúrgicas). Período: 2000 – 2002. Versão ATC/DDD – 2001. Fonte de dados – farmácia.	Média da taxa de consumo de antibacterianos nas UTI interdisciplinares: 109,3 DDD <sub>100</sub> . Os antibacterianos mais consumidos UTI interdisciplinares (DDD <sub>100</sub> ): betalactâmicos (74,1), fluorquinolonas (12,7), macrolídeos/clindamicina (7,7) e aminoglicosídeos (2,9). Média da taxa de consumo de antibacterianos nas UTI médicas: 95,4 DDD <sub>100</sub> (2002). Média da taxa de consumo de antibacterianos nas UTI cirúrgicas: 108,7 DDD <sub>100</sub> .	Média da taxa de consumo de antibacterianos de acordo com o número de leitos: hospitais < 200 leitos – UTI: 93,7 DDD <sub>100</sub> ; hospitais 200-399 leitos – UTI: 115 DDD <sub>100</sub> ; hospitais > 400 leitos – UTI: 100,8 DDD <sub>100</sub> .

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Meyer, E. et al. [119] Alemanha.	Apresentar dados do SARI do período de quatro anos e compará-los aos dados de outros sistemas de vigilância em UTI (STRAMA e AUR/NNIS).	Estudo ecológico, prospectivo. Período – 2001 a 2004. Seleção dos hospitais – conveniência. Tipo de hospitais – a maioria é universitário. Grandes hospitais de 24 regiões geográficas. 40 UTI – 15 cirúrgicas, 14 interdisciplinares e 11 clínicas. Versão do ATC/DDD – 2004. Fonte de dados – farmácia.	Média (mediana) da taxa de consumo de antibacterianos todas UTI: 1321 (1351) DDD <sub>1000</sub> . Antibacterianos mais consumidos (DDD <sub>1000</sub> ) em todos os tipos de UTI: penicilinas/inibidores de betalactamases. Mediana da taxa de consumo de antibacterianos UTI interdisciplinares: 1338,3 DDD <sub>1000</sub> . Antibacterianos mais consumidos UTI interdisciplinares (em DDD <sub>1000</sub> ): penicilina/inibidor de betalactamase (217,5), cefalosporinas 2 <sup>a</sup> . geração (145,6), quinolonas (125,8) e penicilinas espectro estendido (121,2).	As taxas de consumo de antibacterianos não diferiram significativamente por tipo de UTI, tamanho do hospital ou o fato de ser universitário. Outros aspectos importantes – percentual de resistência: <i>S. aureus</i> à oxacilina (21,5), <i>P. aeruginosa</i> à ciprofloxacina (17,6), ceftazidima (15,6), imipenem (23,2) e piperacilina/tazobactam (22,0).

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência	Objetivo	Método	Resultados	Observações
– país				
de With, K. et al. [117] – Alemanha.	Análise dos dados disponíveis do programa SARI, comparando-os ao banco de dados de hospitais regionais do MABUSE.	Estudo ecológico, retrospectivo. Período de abrangência – 2001 a 2002. Seleção dos hospitais – conveniência. Tipo de hospitais – SARI: mais frequentemente universitários e maiores (> 800 leitos). MABUSE: frequentemente não universitários e menores (< 400 leitos). Número de hospitais – 64. Tipo de UTI – 29 cirúrgicas, 38 interdisciplinares e 25	Média (mediana) da taxa de consumo de antibacterianos – SARI: 124,1 (124,3) DDD <sub>100</sub> ; MABUSE: 107,0 (109,8) DDD <sub>100</sub> . Média (mediana) da taxa de consumo de antibacterianos em UTI interdisciplinares (n=38) – 110,4 (111,1) DDD <sub>100</sub> . Os antibacterianos mais consumidos (DDD <sub>100</sub> ) – hospitais < 400 leitos: beta-lactâmicos de espectro intermediário (51,1), amplo espectro	Média (mediana) da taxa de consumo de antibacterianos em UTI de hospitais universitários (n=17): 139,8 (136,0) DDD <sub>100</sub> ; e UTI de hospitais não-universitários (n=75): 108,3 (110,3) DDD <sub>100</sub> . Outros aspectos importantes – o uso de outra unidade de medida (recommended daily dose – RDD) tem efeito importante sobre a avaliação de uso dos beta-lactâmicos de espectro intermediário (amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam). A DDD superestima o uso de determinados antibacterianos (amoxicilina/clavulanato, por ex.).

---

médicas. Total: 92.	(16,8) e fluorquinolonas
Versão do ATC/DDD –	(12,2). Hospitais 400-799
2001	leitos: betalactâmicos de
Fonte de dados – farmácia.	espectro intermediário
	(44,8), amplo espectro
	(22,1) e fluorquinolonas
	(12,2).
	No total: betalactâmicos
	de espectro intermediário
	(47,0), amplo espectro
	(22,5) e fluorquinolonas
	(13,5).

---

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – Objetivo	Método	Resultados	Observações
de With, K. et al. [140] – Alemanha. Testar se variação regional de uso de antibiótico nos hospitais incluídos na amostra foi significativo e estimar as taxas de consumo em hospitais alemães e sua variação regional.	Estudo ecológico, transversal com dados de 145 hospitais (aproximadamente 13% dos leitos hospitalares da Alemanha). Período: 2003. 184 UTI (131 cirúrgicas / interdisciplinares). Versão ATC/DDD – 2003. Fonte de dados – indústria farmacêutica.	Média ponderada da taxa de consumo em UTI: 112,3 DDD <sub>100</sub> pacientes-dia ou leitos-dia. Média (mediana) da taxa de consumo em UTI: 126,5 (113,5) DDD <sub>100</sub>	A afiliação do hospital está associada ao maior uso de antibióticos em UTI (análise multivariada) – UTI de hospitais universitários têm maiores taxas de consumo de antibacterianos.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report [47] – USA.	Fornecer um padrão para comparação (“benchmark”) que hospitais possam utilizar para comparar seus dados sobre consumo de antimicrobianos e taxas de resistência.	Estudo ecológico. Período: 1998 – 2004. Hospitais voluntários que participam do NNIS. Versão ATC/DDD – 2004. Fonte de dados – farmácia.	Os antibacterianos mais consumidos nas 61 UTI médico-cirúrgicas. Média e mediana da taxa de consumo (DDD <sub>1000</sub> ): Fluoroquinolones: 205,9 e 167,5; grupo ampicilina: 201,4 e 185,0; cefalosporinas 3 <sup>a</sup> . geração: 144,1 e 116,4; cefalosporinas 2 <sup>a</sup> . geração: 102,8 e 76,7; Vancomicina (parenteral): 85,8 e 66,7; e penicilinas antipseudomonas: 75,5 e 61,7.	Não fornece dados sobre a média da taxa global de consumo de antibacterianos.

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência – país	Objetivo	Método	Resultados	Observações
Carneiro, J.C.O. [154] – Brasil.	Descrever o padrão de consumo de antibacterianos na UTI adulto, geral do Hospital Regional de Taguatinga no período de 1999 a 2004.	Estudo ecológico, retrospectivo. Período: 1999 – 2004. Seleção do hospital – conveniência. Tipo de hospital – geral, público. Número de leitos – 419. Tipo de UTI – geral, adulto. Versão ATC/DDD – 2005. Fonte de dados – paciente.	Média da taxa de consumo de antibacterianos: 1487,1 DDD <sub>1000</sub> pacientes-dia. Os antibacterianos mais consumidos (em DDD <sub>1000</sub> ) – carbapenêmicos (282,4), cefepime (204,5), cefalosporinas 3 <sup>a</sup> . geração (175,5), glicopeptídeos (161,2), penicilinas/inibidores de beta-lactamase (148,2).	Outros aspectos importantes – a avaliação da sensibilidade bacteriana evidenciou elevados níveis de resistência dos estafilococos à oxacilina (88% para o estafilococo coagulase negativo e 78% para o <i>S. aureus</i> ) e da <i>P. aeruginosa</i> para os carbapenêmicos (66%), ceftazidima (67%), piperacilina/tazobactam (35%) e amicacina (22%).

Tabela 2A: padrão de consumo de antibacterianos em unidades de terapia intensiva (continuação).

Referência	Objetivo	Método	Resultados	Observações
– país				
Santos, E.F. et al. [155] – Brasil.	Conhecer o padrão de uso de antibacterianos na UTI adulto de um hospital privado no Brasil. Secundariamente, identificar, dentre os indicadores de infecção hospitalar, aqueles relacionados com o uso de antibacterianos.	Estudo ecológico, retrospectivo. Período: 2001 – 2004. Seleção dos hospital – conveniência. Tipo de hospital – geral, privado. Número de leitos – 140. Tipo de UTI – geral, adulto. Versão ATC/DDD – 2005. Fonte de dados – farmácia.	Média (mediana) da taxa de consumo de antibacteriano: 1918 (1895,4) DDD <sub>1000</sub> pacientes-dia. Os antibacterianos mais consumidos (DDD <sub>1000</sub> ): penicilinas/inibidores de beta-lactamases (535,3), cefalosporinas 3 <sup>a</sup> . geração (239,1), fluorquinolonas (212,5), carbapenêmicos (155,1), glicopeptídeos (145,2), cefalosporinas de 1 <sup>a</sup> /2 <sup>a</sup> . geração (201,4).	Outros aspectos importantes – correlação positiva e significativa entre DC das cefalosporinas 3G, fluorquinolonas e glicopeptídeos e indicadores de IH.

## **ANEXO 3**

**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS: GRAVIDADE (APACHE II),  
CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DA UTI E CONSUMO DE  
ANTIBACTERIANOS**

Mês/ano: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ UNIDADE:  HRC  HRT  HSL

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Sexo: M F Idade (anos): \_\_\_\_\_ Data admissão: \_\_\_\_\_ Data alta/óbito/transf.: \_\_\_\_\_

Local de procedência do paciente:

Emergência  Centro cirúrgico  Enfermaria/apto.  Hemodinâmica  Externo

Cirurgia de emergência:  SIM  NÃO Código motivo admissão na UTI: \_\_\_\_\_

Doença de base (insuficiência ou imunodepressão):  SIM  NÃO

**Informações das primeiras 24 horas de internação (pior resultado)**

Temperatura (°C): \_\_\_\_\_ PA sistólica (mmHg): \_\_\_\_\_ PA diastólica: \_\_\_\_\_

Freq. cardíaca (batimentos/min): \_\_\_\_\_ Freq. respiratória (se fora do respirador): \_\_\_\_\_

Oxigenação<sup>1</sup>:  $FiO_2 \geq 0.5 = A-aDO_2$ : \_\_\_\_\_  $FiO_2 < 0.5 = PaO_2$ : \_\_\_\_\_

pH arterial: \_\_\_\_\_ Na (mMol/l): \_\_\_\_\_ K (mMol/l): \_\_\_\_\_

Creatinina (mg%): \_\_\_\_\_ (dobro de pontos em IRA) Ht°: \_\_\_\_\_

Leucócitos (x1000): \_\_\_\_\_ Escore da Escala de Coma de Glasgow: \_\_\_\_\_

---

<sup>1</sup> Usar a fórmula aproximada  $PAO_2 = FiO_2 \times 713 - (PaCO_2/0.8)$ ;  $AaDO_2$ : gradiente alveolo-arterial de oxigênio



## **ANEXO 4**

**TERMO DE APROVAÇÃO EMITIDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE/DF.**

## **ANEXO 5**

**TERMOS DE CONCORDÂNCIA ASSINADOS PELOS DIRETORES DOS  
HOSPITAIS INCLUÍDOS NA PESQUISA**







## REFERÊNCIAS

1. Levy S: *The antibiotic paradox: How misuse of antibiotics destroys their curative powers.*, 2 edn. Perseus Publishing; 2002.
2. Buckwold FJ, Ronald AR: **Antimicrobial misuse--effects and suggestions for control.** *J Antimicrob Chemother* 1979, **5**: 129-136.
3. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA: **Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions.** *Ann Intern Med* 1973, **79**: 555-560.
4. Prade SS, Oliveria ST, Rodriguez R, Nunes FA, Martins Netto E, Felix JQ *et al.*: **Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários.** *Revista do Controle de Infecção Hospitalar* 1995, **1**: 11-25.
5. Scheckler WE, Bennett JV: **Antibiotic usage in seven community hospitals.** *JAMA* 1970, **213**: 264-267.
6. Finland M: **Changing ecology of bacterial infections as related to antibacterial therapy.** *J Infect Dis* 1970, **122**: 419-431.
7. World Health Organization: *WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance.* Switzerland: WHO; 2001.
8. Dibner JJ, Richards JD: **Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action.** *Poult Sci* 2005, **84**: 634-643.
9. Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents. SWEDRES 2006 - A report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine. 2007.
10. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM: **Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America.** *J Infect Dis* 1988, **157**: 869-876.
11. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA *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* 1997, **18**: 275-291.
12. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE, Jr., Archibald LK *et al.*: **Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals.** *Clin Infect Dis* 1999, **29**: 245-252.

13. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Jr., Tenover F, Gaynes R: **Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit.** *Clin Infect Dis* 1997, **24**: 211-215.
14. Fridkin SK, Gaynes RP: **Antimicrobial resistance in intensive care units.** *Clin Chest Med* 1999, **20**: 303-16, viii.
15. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD: **Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI).** *Infection* 2003, **31**: 208-215.
16. Controle de Infecção em Serviços de Saúde - ANVISA. Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde - Rede RM. <http://www.anvisa.gov.br/> . 8-5-2007.
17. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs). Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2005.
18. de Castro MS, Pilger D, Ferreira MB, Kopittke L: **Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996.** *Rev Saude Publica* 2002, **36**: 553-558.
19. **National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002.** *Am J Infect Control* 2002, **30**: 458-475.
20. **Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of infectious diseases.** *MMWR* 1999, **48**: 621-629.
21. Moellering RC, Jr.: **Past, present, and future of antimicrobial agents.** *Am J Med* 1995, **99**: 11S-18S.
22. Tavares W: **Introdução ao estudo dos antimicrobianos.** In *Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos*. São Paulo: Atheneu; 2002:3-17.
23. Joklik WK: **The story of penicillin: the view from Oxford in the early 1950s.** *FASEB J* 1996, **10**: 525-528.
24. Neushul P: **Science, government, and the mass production of penicillin.** *J Hist Med Allied Sci* 1993, **48**: 371-395.
25. Wright GD: **The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity.** *Nat Rev Microbiol* 2007, **5**: 175-186.
26. Eliopoulos GM, Willey S, Reiszner E, Spitzer PG, Caputo G, Moellering RC, Jr.: **In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic.** *Antimicrob Agents Chemother* 1986, **30**: 532-535.

27. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC: **Activities of RPR 106972 (a new oral streptogramin), cefditoren (a new oral cephalosporin), two new oxazolidinones (U-100592 and U-100766), and other oral and parenteral agents against 203 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci.** *Antimicrob Agents Chemother* 1996, **40**: 481-484.
28. Jones RN, Biedenbach DJ: **Antimicrobial activity of RU-66647, a new ketolide.** *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997, **27**: 7-12.
29. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT: **In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936).** *Antimicrob Agents Chemother* 1999, **43**: 738-744.
30. Donowitz GR: **Oxazolidinones.** In *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Elsevier; 2005:436-440.
31. Felmingham D: **Tigecyclin--the first glycylicycline to undergo clinical development: an overview of in vitro activity compared to tetracycline.** *J Chemother* 2005, **17 Suppl 1**: 5-11.
32. Murray BE, Nannini EC: **Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin), and lipopeptides (daptomycin).** In *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Elsevier; 2005:417-434.
33. Jawetz E: **The rational use of antimicrobial agents: reason versus emotion in chemotherapy.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1955, **8**: 982-987.
34. Grant GH, Perceval PE: **Systemic antibiotics in certain dermatoses; trial conducted under the auspices of the Medical Research Council.** *Br Med J* 1954, **4866**: 85-87.
35. Cohen ML: **Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era.** *Science* 1992, **257**: 1050-1055.
36. Opal SM, Medeiros AA: **Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria.** In *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Elsevier; 2005:253-270.
37. Tavares W: **Resistência bacteriana.** In *Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos*. Edited by Atheneu. São Paulo: 2002:55-144.
38. Alekshun MN, Levy SB: **Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance.** *Cell* 2007, **128**: 1037-1050.
39. Bennett PM: **Integrins and gene cassettes: a genetic construction kit for bacteria.** *J Antimicrob Chemother* 1999, **43**: 1-4.

40. Mazel D: **Integrans: agents of bacterial evolution.** *Nat Rev Microbiol* 2006, **4**: 608-620.
41. Kiba T, Koyama K, Ishiki Y, Kimura S, Fukushima T: **On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of *Shigella*.** *Jpn J Microbiol* 1960, **4**: 219-227.
42. Watanabe T: **Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria.** *Bacteriol Rev* 1963, **27**: 87-115.
43. Levy SB, Marshall B: **Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses.** *Nat Med* 2004, **10**: S122-S129.
44. Overbye KM, Barrett JF: **Antibiotics: where did we go wrong?** *Drug Discov Today* 2005, **10**: 45-52.
45. Bax R: **How to evaluate and predict the ecologic impact of antibiotics: the pharmaceutical industry view from research and development.** *Clin Microbiol Infect* 2001, **7 Suppl 5**: 46-48.
46. Jawetz E: **Infectious diseases: problems of antimicrobial therapy.** *Annu Rev Med* 1954, **5**: 1-26.
47. **National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004.** *Am J Infect Control* 2004, **32**: 470-485.
48. Zhang R, Eggleston K, Rotimi V, Zeckhauser RJ: **Antibiotic resistance as a global threat: Evidence from China, Kuwait and the United States.** *Global Health* 2006, **2**: 6.
49. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV: **Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*.** *Emerg Infect Dis* 2001, **7**: 327-332.
50. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP *et al.*: **Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene.** *N Engl J Med* 2003, **348**: 1342-1347.
51. Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, Clark NC, McDougal LK, Flannagan SE *et al.*: **Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*.** *Science* 2003, **302**: 1569-1571.
52. **Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*--New York, 2004.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, **53**: 322-323.
53. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, McDougal LK, Chaitram J, McAllister S *et al.*: **Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania.** *Antimicrob Agents Chemother* 2004, **48**: 275-280.

54. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC: **SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001.** *Braz J Infect Dis* 2004, **8**: 25-79.
55. Mendes C, Oplustil C, Sakagami E, Turner P, Kiffer C: **Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002.** *Braz J Infect Dis* 2005, **9**: 44-51.
56. Rossolini GM, Mantengoli E: **Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*.** *Clin Microbiol Infect* 2005, **11 Suppl 4**: 17-32.
57. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH: **The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections.** *Drugs* 2007, **67**: 351-368.
58. Vieira AC, Gomes MC, Rolo Filho M, Eudes Filho J, Bello EJ, Figueiredo RB: ***Streptococcus pneumoniae*: estudo das cepas isoladas de liquor.** *Jornal de Pediatria* 2007, **83**: 71-78.
59. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA *et al.*: **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities.** *N Engl J Med* 2005, **352**: 1436-1444.
60. Lowy FD: **Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*.** *J Clin Invest* 2003, **111**: 1265-1273.
61. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE, Jr.: **Trends in antimicrobial drug development: implications for the future.** *Clin Infect Dis* 2004, **38**: 1279-1286.
62. Norrby SR, Nord CE, Finch R: **Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health.** *Lancet Infect Dis* 2005, **5**: 115-119.
63. Alanis AJ: **Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era?** *Arch Med Res* 2005, **36**: 697-705.
64. McGowan JE, Jr.: **Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use.** *Rev Infect Dis* 1983, **5**: 1033-1048.
65. McGowan JE, Jr.: **Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use?** *Bull N Y Acad Med* 1987, **63**: 253-268.
66. Gaynes R: **The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals.** *Infect Dis Clin North Am* 1997, **11**: 757-765.
67. Pereira MG: **Interpretação da relação causal.** In *Epidemiologia. Teoria e prática*. Edited by Pereira MG. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 1995:398-417.

68. MacMahon B, Trichopoulos D: **Concepts of cause.** In *Epidemiology. Principles and methods*. Edited by MacMahon B, Trichopoulos D. Boston: Little, Brown and Company.; 1996:19-29.
69. Hill AB: **The environment and disease: Association or causation?** *Proc R Soc Med* 1965, **58**: 295-300.
70. Levy SB, FitzGerald GB, Macone AB: **Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm.** *N Engl J Med* 1976, **295**: 583-588.
71. Phillips I: **Antibiotic policies - A historical perspective.** In *Antibiotic policies. Theory and practice*. Edited by Gould IM, van der Meer JW. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers; 2005:1-14.
72. Neu HC: **The crisis in antibiotic resistance.** *Science* 1992, **257**: 1064-1073.
73. McGowan JE, Jr.: **Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum.** *Am J Infect Control* 2006, **34**: S29-S37.
74. Rice LB: **Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria.** *Am J Infect Control* 2006, **34**: S11-S19.
75. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, Hyong KT, Chung JW, Woo JH *et al.*: **Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study.** *Antimicrob Agents Chemother* 2004, **48**: 224-228.
76. Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC, Morris G, Kaye KS, Johnson JA: **Risk factors for piperacillin-tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients.** *Antimicrob Agents Chemother* 2002, **46**: 854-858.
77. Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EM, Gold HS, DeGirolami PC, Samore MH: **Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during a non-outbreak period.** *Arch Intern Med* 1999, **159**: 1467-1472.
78. Malacarne P, Rossi C, Bertolini G: **Antibiotic usage in intensive care units: a pharmaco-epidemiological multicentre study.** *J Antimicrob Chemother* 2004.
79. Petersen IS, Hesselbjerg L, Jorgensen L, Renstrup J, Barnung S, Schierbeck J *et al.*: **High antibiotic consumption in Danish intensive care units? APMIS** 1999, **107**: 989-996.
80. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH: **Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review**  
**3. Clin Infect Dis** 2001, **32**: 1055-1061.
81. Kunin CM: **Evaluation of antibiotic usage: a comprehensive look at alternative approaches.** *Rev Infect Dis* 1981, **3**: 745-753.

82. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP *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* 2007, **44**: 159-177.
83. McGowan JE, Jr.: **Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance?** *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994, **15**: 478-483.
84. Polk RE, Fishman NO: **Antimicrobial management: Cost and resistance.** In *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Elsevier; 2005:611-619.
85. Barber M, Dutton AA, Beard MA, Elmes PC, Williams R: **Reversal of antibiotic resistance in hospital staphylococcal infection.** *Br Med J* 1960, **1**: 11-17.
86. Garrod LP: **L.P. Garrod on antibiotics. A selection of his British Medical Journal editorials.** *J Antimicrob Chemother* 1985, **15 Suppl B**: 1-46.
87. John JF, Jr., Fishman NO: **Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital.** *Clin Infect Dis* 1997, **24**: 471-485.
88. McEwen SA, Fedorka-Cray PJ: **Antimicrobial use and resistance in animals.** *Clin Infect Dis* 2002, **34 Suppl 3**: S93-S106.
89. Wenzel RP, Edmond MB: **Managing antibiotic resistance.** *N Engl J Med* 2000, **343**: 1961-1963.
90. Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine (FDA CVM), U.S. Department of Agriculture (USDA), Centers for Disease Control and Prevention (CDC).. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). <http://www.fda.gov/cvm/default.html> . 8-5-2007.
91. Richet HM, Mohammed J, McDonald LC, Jarvis WR: **Building communication networks: international network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance.** *Emerg Infect Dis* 2001, **7**: 319-322.
92. Bronzwaer SL, Goettsch W, Olsson-Liljequist B, Wale MC, Vatopoulos AC, Sprenger MJ: **European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organisation.** *Euro Surveill* 1999, **4**: 41-44.
93. European Union Recommendation. **Proposal for a Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine.** <http://publications.europa.eu/> . 14-6-2006.

94. Oteo J, Campos J: **Value of antibiotic resistance surveillance systems.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003, **21**: 123-125.
95. Torrence ME: **Activities to address antimicrobial resistance in the United States.** *Prev Vet Med* 2001, **51**: 37-49.
96. Bronzwaer SL, Lönnroth A, Haigh R: **The European community strategy against antimicrobial resistance.** *Eurosurveillance Quarterly* 2004, **9**: 30-34.
97. **World Health Organization's strategy to contain resistance to antimicrobial drugs.** *Rev Panam Salud Publica* 2001, **10**: 284-294.
98. Simonsen GS, Tapsall JW, Allegranzi B, Talbot EA, Lazzari S: **The antimicrobial resistance containment and surveillance approach - a public health tool.** *Bull World Health Organ* 2004, **82**: 928-934.
99. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Grupo de trabalho ANVISA: Uso racional de antimicrobianos. 1-7. 2002. ANVISA.
100. Carbon C, Bax RP: **Regulating the use of antibiotics in the community.** *BMJ* 1998, **317**: 663-665.
101. Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C: **A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community.** *Int J Antimicrob Agents* 2005, **26**: 106-113.
102. McGowan JE, Jr., Finland M: **Usage of antibiotics in a general hospital: effect of requiring justification.** *J Infect Dis* 1974, **130**: 165-168.
103. Kunin CM: **Problem of antibiotic usage. Definitions, causes, and proposed solutions.** *Ann Intern Med* 1978, **89**: 802-805.
104. Marangoni DV, Vieira W: **Auditoria em antibióticos.** In *Infeções hospitalares. Prevenção, diagnóstico e tratamento.* Edited by Zanon U, Neves J. Rio de Janeiro: MEDSI; 1987:939-952.
105. Bergman U: **The history of the Drug Utilization Research Group in Europe.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, **15**: 95-98.
106. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C: **Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy.** *Clin Infect Dis* 2007, **44**: 664-670.
107. **National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003.** *Am J Infect Control* 2003, **31**: 481-498.
108. Natsch S: **Colleting, converting, and making sense of hospital antimicrobial consumption data.** In *Antibiotic policies. Theory and practice.* Edited by Gould

- IM, van der Meer JW. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers.; 2005:67-74.
109. **Update guidelines for evaluating public health surveillance systems.** *MMWR Recomm Rep* 2001, **50**: 1-35.
  110. MacKenzie FM, Gould IM: **Quantitative measurement of antibiotic use.** In *Antibiotic policies. Theory and practice.* Edited by Gould IM, van der Meer JW. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers.; 2005:105-118.
  111. Kritsotakis EI, Gikas A: **Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets.** *Clin Microbiol Infect* 2006, **12**: 701-704.
  112. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research programme.. DANMAP 2005 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. 2007.
  113. Dutch Working Party on Antibiotic Policy. SWAB. NetMap 2007 - Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. 2007.
  114. DG Health and Consumer Protection.European Commission. European surveillance of antimicrobial consumption.  
[http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=\\*ESAC2&n=21600](http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=21600) . 19-8-2007.
  115. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H: **European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach.** *Br J Clin Pharmacol* 2004, **58**: 419-428.
  116. de With K, Bergner J, Buhner R, Dorje F, Gonnermann C, Haber M *et al.*: **Antibiotic use in German university hospitals 1998-2000 (Project INTERUNI-II).** *Int J Antimicrob Agents* 2004, **24**: 213-218.
  117. de With K, Meyer E, Steib-Bauert M, Schwab F, Daschner FD, Kern WV: **Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units.** *J Hosp Infect* 2006, **64**: 231-237.
  118. Gastmeier P, Geffers C, Sohr D, Dettenkofer M, Daschner F, Ruden H: **Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infektions Surveillance System).** *Am J Infect Control* 2003, **31**: 316-321.
  119. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD: **Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units (SARI): A Summary of the Data from 2001 through 2004.** *Infection* 2006, **34**: 303-309.
  120. Erlandsson CM, Hanberger H, Eliasson I, Hoffmann M, Isaksson B, Lindgren S *et al.*: **Surveillance of antibiotic resistance in ICUs in southeastern Sweden.**

ICU Study Group of the South East of Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999, **43**: 815-820.

121. Hanberger H, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Lindgren S *et al.*: **High antibiotic susceptibility among bacterial pathogens in Swedish ICUs. Report from a nation-wide surveillance program using TA90 as a novel index of susceptibility.** *Scand J Infect Dis* 2004, **36**: 24-30.
122. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Jr., Gaynes RP: **Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998, **19**: 388-394.
123. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, Weinstein RA: **Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends.** *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001, **41**: 149-154.
124. Raveh D, Levy Y, Schlesinger Y, Greenberg A, Rudensky B, Yinnon AM: **Longitudinal surveillance of antibiotic use in the hospital.** *QJM* 2001, **94**: 141-152.
125. Dollman CM, Cooper CM: **State-wide surveillance of in-hospital antimicrobial utilisation in South Australia.** *Commun Dis Intell* 2003, **27** Suppl: S19-S27.
126. Essack SY, Connolly C, Sturm AW: **Antibiotic use and resistance in public-sector hospitals in KwaZulu-Natal.** *S Afr Med J* 2005, **95**: 865-870.
127. Fletcher CV, Metzler D, Borchardt-Phelps P, Rodman JH: **Patterns of antibiotic use and expenditures during 7 years at a university hospital.** *Pharmacotherapy* 1990, **10**: 199-204.
128. Popova M, Popova P, Guencheva G: **Consumption of anti-infective drugs in Bulgaria for the period from 1979 to 1994.** *Pharm World Sci* 1997, **19**: 93-100.
129. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H: **Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002).** *J Antimicrob Chemother* 2006, **58**: 159-167.
130. Carling PC, Fung T, Coldiron JS: **Parenteral antibiotic use in acute-care hospitals: A standardized analysis of fourteen institutions.** *Clin Infect Dis* 1999, **29**: 1189-1196.
131. von Gunten V, Reymond JP, Troillet N: **Use of broad spectrum antibiotics in six non-university Swiss hospitals.** *Swiss Med Wkly* 2001, **131**: 438-441.

132. Benavides-Plascencia L, ma-Ojeda AL, Javier VH: **Surveillance of antibiotic utilization and bacterial resistance profiles in tertiary level hospitals in Mexico City.** *Salud Publica Mex* 2005, **47**: 219-226.
133. Livesey JE, Chiew YF: **Antimicrobial drug utilisation in Dunedin Hospital, New Zealand, and its association with antimicrobial resistance.** *Pathology* 2006, **38**: 245-248.
134. Alfandari S, Bonenfant C, Depretere L, Beaucaire G: **Use of 27 parenteral antimicrobial agents in north of France hospitals.** *Med Mal Infect* 2007, **37**: 103-107.
135. Blix HS, Hartug S: **Hospital usage of antibacterial agents in relation to size and type of hospital and geographical situation.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005, **14**: 647-649.
136. Muller-Pebody B, Muscat M, Pelle B, Klein BM, Brandt CT, Monnet DL: **Increase and change in pattern of hospital antimicrobial use, Denmark, 1997-2001.** *J Antimicrob Chemother* 2004, **54**: 1122-1126.
137. Janknegt R, Oude LA, Gould IM, van der Meer JW: **Antibiotic use in Dutch hospitals 1991-1996.** *J Antimicrob Chemother* 2000, **45**: 251-256.
138. Liem TB, Filius FM, van der Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG: **Changes in antibiotic use in Dutch hospitals over a six-year period: 1997 to 2002.** *Neth J Med* 2005, **63**: 354-360.
139. Kern WV, de WK, Steib-Bauert M, Fellhauer M, Plangger A, Probst W: **Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002.** *Infection* 2005, **33**: 333-339.
140. de With K, Steib-Bauert M, Straach P, Kern WV: **Is there significant regional variation in hospital antibiotic consumption in Germany?** *Infection* 2006, **34**: 274-277.
141. Lew DP, Garbino J, Gerber AU, Sudre P: **Use of antimicrobials in Swiss hospitals. Swiss Committee of Anti-Infective Agents.** *Drugs* 1996, **52 Suppl 2**: 88-91.
142. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P: **Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units.** *Scand J Infect Dis* 2003, **35**: 843-850.
143. Rogues AM, Placet-Thomazeau B, Parneix P, Vincent I, Ploy MC, Marty N *et al.*: **Use of antibiotics in hospitals in south-western France.** *J Hosp Infect* 2004, **58**: 187-192.
144. Hermosilla NL, Canut BA, Ulibarrena SM, Abasolo OE, Abecia Inc: **Trends in antimicrobial utilization at a Spanish general hospital during a 5-year period.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003, **12**: 243-247.

145. Aparici Bolufer JV, Taboada MC: **A study of antibiotic use at a county hospital. Years 1998-2002.** *Farm Hosp* 2004, **28**: 410-418.
146. Porretta A, Giuliani L, Vegni FE, Larosa M, Privitera G: **Prevalence and patterns of antibiotic prescribing in Italian hospitals.** *Infection* 2003, **31 Suppl 2**: 16-21.
147. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G: **Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy.** *Eur J Clin Pharmacol* 2000, **56**: 97-101.
148. Vlahovic-Palcevski V, Palcevski G, Mavric Z, Francetic I: **Factors influencing antimicrobial utilization at a university hospital during a period of 11 years.** *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003, **41**: 287-293.
149. Kiivet RA, Dahl ML, Llerena A, Maimets M, Wettermark B, Berecz R: **Antibiotic use in 3 European university hospitals.** *Scand J Infect Dis* 1998, **30**: 277-280.
150. Gulbinovic J, Myrback KE, Bytautiene J, Wettermark B, Struwe J, Bergman U: **Marked differences in antibiotic use and resistance between university hospitals in Vilnius, Lithuania, and Huddinge, Sweden.** *Microb Drug Resist* 2001, **7**: 383-389.
151. Espinoza E, Ruiz I: **Use of antimicrobials at a University Hospital (1983-1987).** *Rev Med Chil* 1989, **117**: 150-157.
152. Ansari F: **Utilization review of systemic antiinfective agents in a teaching hospital in Tehran, Iran.** *Eur J Clin Pharmacol* 2001, **57**: 541-546.
153. Kitzes-Cohen R, Koos D, Levy M: **Patterns of systemic antibiotic use in a tertiary hospital in Israel in the years 1998-2000.** *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004, **42**: 246-252.
154. Carneiro JCO: *Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral: Correlação com a resistência bacteriana.* Faculdade de Medicina. Universidade de Brasília; 2006. Mestre.
155. Santos EF, Lauria-Pires L, Pereira MG, Silva AE, Rodrigues IP, Maia MO: **Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil.** *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007, **11**: 355-359.
156. Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Hoffman M *et al.*: **Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, **46**: 1075-1081.
157. Mazzeo F, Capuano A, Motola G, Russo F, Berrino L, Filippelli A *et al.*: **Antibiotic use in an Italian university hospital.** *J Chemother* 2002, **14**: 332-335.

158. Meyer E, Schwab F, Jonas D, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD:  
**Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI): 1. Antimicrobial use in German intensive care units.**  
*Intensive Care Med* 2004, **30**: 1089-1096.