

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**Avaliação do consumo de antimicrobianos em um hospital de alta complexidade**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

**Orientado:** Lucas Borges Pereira

**Orientador:** Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 03/04/2017. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto

2017

## RESUMO

PEREIRA, LUCAS BORGES. **Avaliação do Consumo de Antimicrobianos em um Hospital de Alta Complexidade**. 2017. 122 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

O descobrimento do primeiro antimicrobiano foi início do desenvolvimento de inúmeros antimicrobianos. No entanto, proporcionalmente a amplitude deste arsenal terapêutico, o seu consumo tornou-se excessivo e inadequado, levando ao quadro atual, no qual a resistência das bactérias a estes medicamentos vem dificultando a farmacoterapia de doenças infecciosas. Assim, o estudo do consumo destes medicamentos deve ser realizados para que estratégias sejam elaboradas no combate ao uso irracional de antimicrobianos. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar o consumo de antimicrobianos com finalidades terapêuticas e profiláticas em um hospital de alta complexidade por um período equivalente a um ano, bem como de seus respectivos setores de internação. Sendo assim, decidiu-se realizar um estudo observacional, retrospectivo, descritivo com desenho transversal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP com pacientes adultos internados que receberam prescrição de antimicrobianos durante o ano de 2014. A coleta de dados será realizada por meio dos sistemas eletrônicos de informação do hospital. Assim, os dados coletados consistiram no registro dos pacientes, nas informações sociodemográficas, nas informações sobre a internação do paciente, resultados dos exames de cultura e antibiograma, e informações sobre a prescrição do antimicrobiano. A análise descritiva dos dados sociodemográficos, de internação, dos resultados dos exames, e da prescrição de antimicrobianos foi feita por meio de medidas resumos (média e desvio padrão) e distribuição de frequências absoluta e relativa. A comparação das médias de consumo entre os grupos profilaxia x tratamento e tratamento empírico x direcionado foi feita pelo teste t de Student para amostras dependentes. A Análise de Componentes Principais e análise de agrupamentos por método hierárquico foram ferramentas utilizadas para a análise exploratória do consumo de antimicrobianos profiláticos. Foram encontrados 7287 pacientes com 90475 prescrições de antimicrobianos (entre prescrições profiláticas, terapêutica empírica e direcionada). O consumo de antimicrobianos profiláticos abrange 11,7% de todo o consumo destes medicamentos, sendo que mais da metade deste consumo provém da ortopedia, unidade de terapia intensiva pós-operatória e unidade pós-operatória tórax e cardiovascular, além disso a cefazolina foi o medicamento mais consumido para profilaxia (52,0%). Dentre o consumo para o tratamento, 84% aconteceu de maneira empírica com utilização de antimicrobianos de amplo espectro de ação. Ao observar os antimicrobianos utilizados de maneira direcionada, destaca-se o aparecimento da oxacilina, polimixina B e os aminoglicosídeos. Diante dos resultados, há um elevado consumo profilático de antimicrobianos em alguns setores de internação, além de uma proporção maior de consumo no tratamento empírico, assim maiores investigações devem ser feitas para entender o comportamento deste excesso na utilização destes medicamentos.

Palavras-chave: Estudos de Utilização de Medicamentos, antimicrobianos, farmácia clínica, resistência microbiana a medicamentos, antibioticoprofilaxia, controle de infecção hospitalar.

# 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento na forma como o homem relaciona-se com os microrganismos na história da humanidade, apesar de não ser a única, tem influência direta sobre a transição epidemiológica descrita por Omran em 1971 e atualizada e modificada por outros epidemiologistas (OMRAN, 2005; PONTES, 2009; ZUCKERMAN, 2014). Assim para poder discorrer sobre esta relação, iremos dividi-la em três fases: era pré-antimicrobiana, era antimicrobiana e era pós-antimicrobiana.

### **1.1 Era pré-antimicrobiana**

A era pré-antimicrobiana remete ao período anterior e inicial da Revolução Industrial (século XVIII). Esta época era caracterizada por altas taxas de mortalidade e baixa expectativa de vida, variando de 20 a 40 anos. Três quartos das mortes eram atribuídas a doenças infecciosas, má nutrição e complicações na gravidez. Doenças como malária, peste bubônica, tuberculose eram responsáveis por epidemias que devastavam grande parcela da população, como entre 1348 e 1349, período no qual a peste bubônica devastou um terço da população da Europa. No entanto, acreditava-se nesta época, que estas doenças originavam-se por meio de miasmas, ou seja, sujeiras externas ou odores fétidos. (FREITAS, 2003; FONTANA, 2006; CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2011).

Com o advento da Revolução Industrial, meados do século XIX, o impacto sobre as condições de vida e saúde da população foram marcantes. A população urbana aumentou imensamente, levando a formação de aglomerações de pessoas, principalmente nas fábricas e locais de moradia, todos estes em condições insalubres. Dessa forma, facilitou a disseminação de surtos de sarampo, varíola e tuberculose (FREITAS, 2003; CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2011).

A partir desta necessidade de melhoria nas condições sanitárias e de higiene da população, esforços foram feitos para que as condições de vida da população, principalmente dos trabalhadores fossem melhoradas. Estratégias para controle de vetores e no estabelecimento de saneamento básico começaram a ser implantadas (FREITAS, 2003).

Ao mesmo tempo que o estabelecimento de medidas a favor da saúde coletiva começava a provocar uma transição epidemiológica, áreas como a microbiologia e farmacologia

começavam a auxiliar no combate das doenças infecciosas (PONTES, 2009; ZUCKERMAN, 2014).

Em 1674, Anton van Leewenhock, por meio de microscópios, observou a presença de minúsculos e incalculáveis “animalículos”, porém ainda não havia sido associada a estes seres a origem de certas doenças. Somente no século XIX iniciou-se a discussão de que estes microrganismos pudessem ser causadores de doenças infecciosas. Em 1840, Friedrich Henle propôs critérios para provar esta afirmativa, que foi confirmado mais tarde por Robert Koch e Louis Pasteur, entre 1870 e 1880, por meio de uma série de experimentos certificando que os agentes responsáveis pelo antraz, cólera, tuberculose e peste eram mesmo estes microrganismos (FONTANA, 2006; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2009; CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2011).

Este avanço na microbiologia estimulou a pesquisa para a descoberta de agentes capazes de combater estes microrganismos responsáveis por estes frequentes surtos e epidemias. Assim, no início do século XX começaram a surgir os primeiros trabalhos sobre substâncias com ação antimicrobiana sistêmica. Paul Ehrlich foi o pioneiro, estabelecendo os princípios básicos da quimioterapia a partir do desenvolvimento de um composto derivado do arsênico, denominado Salvarsan®, para o combate da sífilis e de febre recorrente (TAVARES, 2009).

Ainda no início do século XX, mais duas descobertas foram muito importantes para o fim da era pré-antimicrobiana, e início da era antimicrobiana: o desenvolvimento das penicilinas e das sulfas.

A penicilina foi descoberta em 1928 por Alexander Fleming após deixar sob a bancada uma cultura de estafilococos e observar que esta havia sido contaminada por um fungo, e que ao redor deste fungo não existia crescimento da bactéria. Assim, ao estudar o fenômeno constatou que o fungo, identificado pelo gênero *Penicillium*, produzia uma substância que se difundia no meio de cultura e exercia efeito antimicrobiano na bactéria presente. Esta substância foi denominada penicilina, sendo o primeiro antimicrobiano de utilidade clínica, exercendo atividade antibacteriana não somente para estafilococos, como também em estreptococos, bacilo diftérico, gonococo e meningococo. Howard Walter Florey e Ernst Boris Chain continuaram

com os trabalhos de Fleming, e assim desenvolveram técnicas que facilitavam a obtenção da penicilina em culturas do *Penicillium* (ACUÑA, 2003; TAVARES, 2009).

Na década de 1930, Gerhard Domagk demonstrou a atividade antibacteriana *in vivo* de substâncias já utilizadas como corantes e com atividade antibacteriana *in vitro* já comprovada. Ele testou com sucesso a sulfamidocrisoidina em camundongos, e logo após testou com sucesso a sulfanilamida em sua própria filha, que apresentava uma infecção estreptocócica, e em pacientes em sepse estafilocócicas (ACUÑA, 2003; TAVARES, 2009).

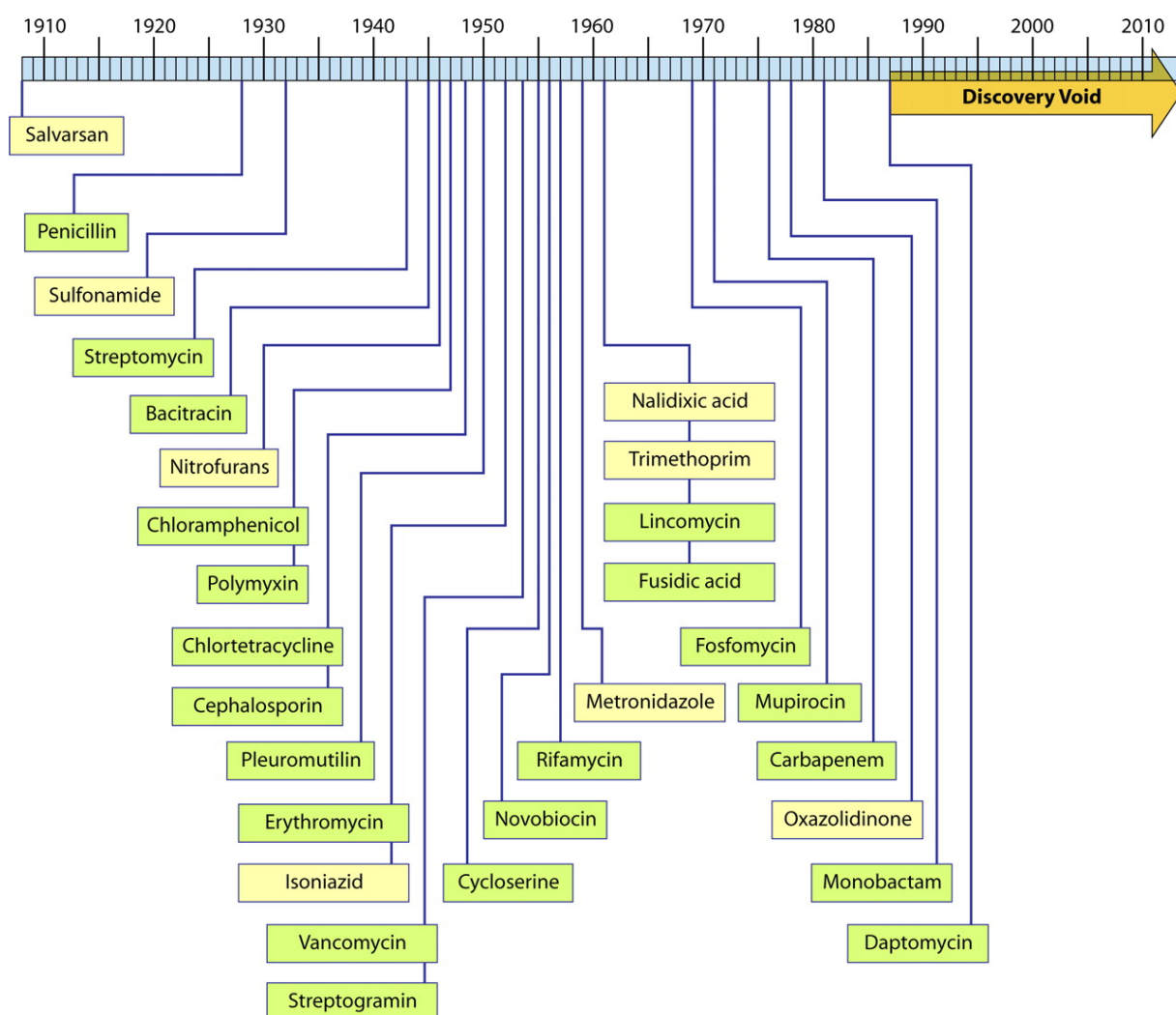
## 1.2 Era antimicrobiana

Dessa forma, a modernização, urbanização e melhoria nas condições de trabalho e de higiene provenientes da Revolução Industrial, somadas ao início das descobertas na área da microbiologia e farmacologia antimicrobiana estabeleceram o advento da transição epidemiológica das doenças no mundo. As doenças infecciosas, que antes eram de difícil tratamento, passaram a apresentar melhor prognóstico, com elevado índice de cura. Portanto, o que anteriormente era causa de preocupação com elevados índices de morbidade e mortalidade, passaram a ter menos importância frente às doenças crônicas degenerativas (OMRAN, 2005, TAVARES, 2009; PONTES, 2009; ZUCKERMAN, 2014).

A partir disso, a indústria farmacêutica enxergou nos antimicrobianos um campo para o seu desenvolvimento. Inúmeras moléculas antimicrobianas, de diversas estruturas e mecanismos de ação, foram sendo descobertas por meio de triagem de substâncias produzidas por outros microrganismos, como fungos e até bactérias. Assim surgiram, entre 1940 e 1960, as cefalosporinas, eritromicina, clortetraciclina, estreptomicina, vancomicina, polimixina B e outros (ACUÑA, 2003; TAVARES, 2009; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Em 1960, a indústria farmacêutica começou a utilizar como estratégia a modificação de moléculas já conhecidas e obtidas por fermentação, com o objetivo de obter formulações de novos antimicrobianos com espectros de ação e qualidades farmacocinéticas distintas, como derivados de beta-lactâmicos, análogos de tetraciclinas e derivados aminoglicosídeos (ACUÑA, 2003; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Assim, o arsenal terapêutico no combate às doenças infecciosas tornou-se vasto (Figura 1).

**Figura 1.** Ilustração do desenvolvimento dos antimicrobianos ao longo do século XX



Fonte: Lynn L. Silver. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011;24:71-109

Dessa forma os antimicrobianos difundiram-se mundialmente ao longo do tempo, e seu consumo tornou-se excessivo e até abusivo. Prescrições de antimicrobianos para indicações das quais não eram recomendados, ou em doses incorretas começaram a surgir e tornarem-se frequentes (SLAMA, 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Estudos de Goossens et al. (2005) e Braykov et al. (2014) destacaram a utilização crescente de antimicrobianos novos

e de amplo espectro que, no entanto, não oferecem resultados mais efetivos, além de prescrições para infecções do trato respiratório superior, os quais possuem os vírus, como influenza, o principal agente infectante. Fridkin et al. (2014), por meio de um estudo de utilização de antimicrobianos em pacientes internados, observa que a prescrição de antimicrobianos em hospital é comum e frequentemente incorreto, concluindo que pacientes estão sendo expostos a antimicrobianos sem seguimento e avaliação correta. Werner et al. (2011) encontraram em seu estudo que 39% dos dias de consumo de fluoroquinolonas tiveram durações mais longas que o recomendado, ou foram para tratar doenças que não eram causadas por algum agente bacteriano.

O consumo excessivo de antimicrobianos pode causar prejuízos ao indivíduo, como também para a sociedade. Estudos mostram que este consumo elevado destes medicamentos pode levar ao aumento dos custos hospitalares e da saúde pública, bem como das reações adversas (RODRIGUES; BERTOLDI, 2010; ONZI; HOFFMAN; CAMARGO, 2011).

Além destes problemas gerados pelo consumo indiscriminado de antimicrobianos, um fator que sempre foi discutido desde o início da descoberta destes medicamentos tornou-se hoje a principal dificuldade para o tratamento de doenças infecciosas: a resistência aos antimicrobianos. A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno de mutação genética, na qual bactérias tornam-se incapazes de sofrer a ação de um antimicrobiano. Sendo assim, haverá multiplicação da bactéria resistente e a enfermidade causada por ela não conseguirá ser tratada por este medicamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Muitas vezes esta mutação é determinada por uma adaptação da bactéria à pressão seletiva que um antimicrobiano aplica, portanto com seu uso indiscriminado atualmente, a periodicidade deste evento natural na bactéria tornou-se mais frequente, provocando um impacto na saúde pública (HUIJBEN, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Além da resistência, a utilização abusiva de antimicrobianos pode causar uma modificação na microbiota natural do ser humano. Esta microbiota constitui um mecanismo de defesa do hospedeiro, dificultando a multiplicação de outros patógenos. Portanto, o desequilíbrio na microbiota pode causar a proliferação de microrganismos incomuns e até patogênicos, causando doenças (MOTA, 2010).



A importância e a gravidade da resistência dos microrganismos aos antimicrobianos na saúde pública deve-se ao fato desta provocar prolongamento da doença e, conseqüentemente, no período de internação do paciente, elevação da mortalidade, ausência de proteção do paciente que estarão sujeitos a cirurgia ou outros procedimentos médicos e elevação dos custos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Gould, Rothenberg e Steinberg (2006) e Cosgrove (2006) mostraram que a resistência à vancomicina por enterococos isolados está fortemente associado a altas taxas de mortalidade, no mesmo estudo de Cosgrove (2006) encontrou que a taxa de mortalidade associada a infecção por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA) foi quase duas vezes maior que as infecções por cepas sensíveis. Neste mesmo estudo destaca-se que houve uma elevação no custo de aproximadamente 6000 dólares a 30000 dólares para tratar pacientes com bactérias resistentes (*Staphylococcus aureus*, enterococcus e bacilos gram-negativos).

Ao mesmo tempo que a resistência aos antimicrobianos foi se tornando um problema de saúde pública, a indústria farmacêutica reduziu seu interesse em relação ao desenvolvimento de novos antimicrobianos, como pode ser observado na figura 1 (ACUÑA, 2003; SILVER, 2011). Desta forma o arsenal terapêutico para o tratamento das doenças infecciosas foi se tornando escasso, pois os antimicrobianos atuais tiveram sua efetividade reduzida ou até perderam sua efetividade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

### **1.3 Era pós-antimicrobiana**

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) por meio de seu Relatório Global de Vigilância Sobre Resistência Bacteriana publicado em 2014 mostrou preocupação com o rápido crescimento dos casos de resistência bacteriana aos antimicrobianos e seu impacto para a população mundial. Neste relatório eles afirmam que o que poderia ser uma fantasia apocalíptica, onde infecções comuns e ferimentos leves levariam a uma elevada mortalidade, hoje já se torna uma possibilidade real (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Portanto, este novo cenário, chamado de era pós-antimicrobiana, relaciona-se a redução da eficácia antimicrobianos devido à evolução da resistência aos antimicrobianos, dificultando o tratamento de infecções, principalmente as de origem hospitalar.

Diante disto, a OMS por meio do Global Action Plan (2015, p. 1) estabeleceu um objetivo a ser alcançado para reverter este cenário na qual estamos caminhando: “garantir o maior tempo possível na continuidade do sucesso terapêutico e prevenção das doenças infecciosas pela utilização efetiva e segura de medicamentos, empregando-os de maneira responsável para todos aqueles que necessitarem”.

Além disso, estratégias foram propostas com intuito de atingir estes objetivos. A maior parte destas estratégias englobam o desenvolvimento de estudos que aprimore o conhecimento a respeito da resistência aos antimicrobianos, do consumo de antimicrobianos, e maneiras de otimizar o uso destes medicamentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

#### **1.4 Estudos de Utilização de Medicamentos**

Uma das ferramentas utilizadas para aprimorar este conhecimento a respeito dos antimicrobianos, seu consumo e relação com a resistência é o Estudo de Utilização de Medicamentos (EUM).

A OMS define o EUM como o estudo da comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos na sociedade com ênfase nos resultados médicos, sociais e econômicos. Os principais aspectos abordados em um EUM englobam o perfil de utilização de medicamentos, a qualidade deste uso, os determinantes do uso e os resultados do uso. Dessa forma constitui uma ferramenta importante para facilitar o uso racional de medicamentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

A literatura apresenta diversos estudos de utilização de antimicrobianos. Estudos que abordam determinantes para prescrição (KOLLEF, 2006; BRAYKOV, 2014; AWAD; ABOUD, 2015; RODRIGUES, 2016; SALAHUDDIN, 2016), efeitos do consumo de antimicrobianos na prevalência da resistência a estes medicamentos (GOULD; ROTHENBER; STEINBERG, 2006; BOSSO; MAULDIN; SALGADO, 2010; MEGRAUD, 2013; GONZALEZ-PADILLA, 2014), avaliação de programas de controle de antimicrobianos e intervenções (NG, 2008; GOFF, 2011; COSGROVE, 2012; RIMAWI, 2013;), perfil de utilização de antimicrobianos (SCHINDLER, 2003; GOOSSENS, 2005; RAJMOKAN, 2013; WANG, 2014).

No Brasil, podemos encontrar alguns estudos de utilização de antimicrobianos. Dentre eles, encontram-se estudos de perfil de utilização de antimicrobianos (HEINECK; FERREIRA; SCHENKEL, 1999; CASTRO, 2002; FERREIRA; SCHENKEL, 2002; BERQUÓ, 2004; ONZI; HOFFMAN; CAMARGO, 2011; RODRIGUES; BERTOLDI, 2010; BRAOIOS, 2013; PAULA; OLIVEIRA; ROCHA, 2014; HEINECK), estudos que correlacionam o consumo com o perfil de resistência bacteriana (JACOBY, 2010), estudos que avaliam o descalonamento do tratamento antimicrobiano (OLIVEIRA; PAULA, 2012), estudos de intervenção (MARRA, 2009). No entanto, grande parte destes estudos estão limitados a alguma infecção específica ou medicamentos específicos, bem como alguns deles foram realizados somente em determinado setor hospitalar, como unidades de terapia intensiva, ou descrevendo o consumo de antimicrobianos na comunidade.

Desta forma, a literatura internacional, e principalmente a nacional é escassa em estudos que abordem o perfil de utilização de todos os antimicrobianos por um período longo de tempo. Considerando essa escassez de estudos, elaborou-se a seguinte pergunta que norteou o desenvolvimento deste projeto: qual a frequência de consumo de antimicrobianos em um hospital de alta complexidade pelo período de um ano?

Portanto há a necessidade de se realizar estudos descritivos que exibam o perfil de consumo de todos os antimicrobianos por todos os setores hospitalares e com finalidades tanto profiláticas como terapêuticas, com intuito de entender o comportamento na prescrição destes medicamentos de forma abrangente, levando em consideração o perfil de sensibilidade das bactérias encontradas nos exames de cultura.

Essas informações serão de suma importância para que os médicos e gestores possam realizar um diagnóstico fundamentado da situação e planejar estratégias voltadas ao uso racional de antimicrobianos, melhorando a efetividade do tratamento e possibilitando reduzir ou até evitar alta prevalência de bactérias multirresistentes.

Como a conduta para a utilização mais adequada dos antimicrobianos na terapia ou profilaxia de doenças infecciosas segue o mesmo raciocínio em qualquer lugar do mundo, este estudo pode servir de base para ajudar na compreensão de quais características podem ser

relevantes na interferência do consumo de antimicrobianos em qualquer hospital de alta complexidade.

Além disso, este estudo permite a elaboração de diversas hipóteses que poderão ser testadas em futuros estudos, estimulando e proporcionando um maior entendimento do assunto, e assim intervenções poderão ser realizadas com intuito de resolver este problema de saúde pública mundial que a resistência aos antimicrobianos tornou-se.

## **6. Conclusão**

Diante dos resultados expostos, algumas conclusões podem ser tiradas deste estudo referentes a utilização de antimicrobianos com finalidade profilática e terapêutica.

Os pacientes participantes deste estudo apresentaram perfil sociodemográfico semelhante entre os grupos, de tal forma que para as evidências produzidas não houve interferência destas variáveis.

Quando comparado a outros estudos e levando em consideração o preconizado na literatura científica, este estudo produziu evidências de que o consumo de antimicrobianos para profilaxia foi elevado em setores como UTIPO, UPOTC e ortopedia, além disso, houve utilização de antimicrobianos sem este perfil de indicação. Dessa forma, mais estudos devem ser realizados para entender se o elevado consumo profilático destes medicamentos é consequência de um tempo de tratamento maior do que o recomendado, e o porquê da utilização de antimicrobianos não indicados na profilaxia.

Em relação ao consumo de antimicrobianos com finalidade terapêutica, podemos concluir que houve uma elevada utilização de antimicrobianos para o tratamento empírico, principalmente por setores como UETDI, MI e CTI. À vista disso, e como consequência de uma frequência de bactérias com perfil de sensibilidade característica, os medicamentos mais consumidos foram os beta-lactâmicos de amplo espectro (meropenem, cefepima e ceftriaxona).

## **7. REFERÊNCIAS**

- ACUÑA, G. Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será. **Revista Chilena de Infectología**. v. 20, p. 7-10, 2003. Supplement 1.
- AWAD, A. I.; ABOUD, E. A. Knowledge, Attitude and Practice towards Antibiotic Use among the Public in Kuwait. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, e0117910, 2015.
- BALDONI, A. O.; PEREIRA, L. R. L. O impacto do envelhecimento populacional brasileiro para o Sistema de saúde sob a óptica da farmacoepidemiologia: uma revisão narrativa. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 3, p. 313-321, 2011.
- BERILD, D. et al. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 2, p. 326-330, 2005.
- BERQUÓ, L. S. et al. Utilização de antimicrobianos em uma população urbana. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 2, p. 239-246, 2004.
- BLIX, H. S.; HARTUG, S. Hospital usage of antibacterial agents in relation to size and type of hospital and geographical situation. **Pharmcoepidemiology and Drug Safety**, v. 14, n. 9, p. 647-649, 2005.
- BOSSO, J. A.; MAULDIN, P. D.; SALGADO, C. D. The association between antibiotic use and resistance: the role of secondary antibiotics. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 29, n.1, p.1125-1129, 2010.
- BRAGA, R. J. F. **ABC da Farmácia Hospitalar**. 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. P. 1-223. ISBN 8538804537.
- BRAIOS, A. et al. Uso de Antimicrobianos pela população da cidade de Jataí (GO), Brasil. **Ciência Saúde & Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 3055-3060, 2013.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n.º 312, de 30 de abril de 2002. Estabelece, para utilização nos hospitais integrantes do Sistema Único de Saúde, a Padronização da Nomenclatura do Censo Hospitalar. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2002.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa**. 1 ed. Brasília: Editora MS, 2006. p. 192. ISBN 85-334-1273-8.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução n.º 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n.º 1324, de 27 de novembro de 2014. Estabelece conceitos de diagnóstico principal e secundário utilizados no Programa de Apoio à Entrada de Dados das Autorizações de Internação Hospitalar (SISAIH01). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2014.



- BRAYKOV, N. P. et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**. v. 14, p. 1220-1227, 2014.
- CALVERT, J. K. et al. User and Outcomes of Extended Antibiotic Prophylaxis in Urological Cancer Surgery. **The Journal of Urology**, v. 192, n. 2, p. 425-429, 2014.
- CASSIR, N.; ROLAIN, J. M.; BROUQUI, P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, p. 551, 2014.
- CASTRO, M. S. et al. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 5, p. 553-558, 2002.
- CONDON, R. E.; WITTMANN D. H. The Use of Antibiotics in General Surgery. **Current Problems in Surgery**, v. 28, n. 12, p. 807-907, 1991.
- CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA. **Antibióticos**. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. 1 ed. 90 p. 2011.
- COSGROVE, S. E. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, p. 82-89, 2006. Supplement 2.
- COSGROVE, S. E. et al. Evaluation of Postprescription Review and Feedback as a Method of Promoting Rational Antimicrobial Use: A Multicenter Intervention. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v. 33, n. 4, p. 374-380, 2012.
- DALE, W. B.; PETER, M. H. Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 12, p. 1706-1715, 2004.
- DANTAS, J. O. et al. Avaliação da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em um hospital universitário. **Journal of Infection Control**, v. 4, n. 2, p. 39-48, 2015.
- DASGUPTA, R. et al. Evidence-based prescription of antibiotics in urology: a 5-year review of microbiology. **BJU International**, v. 104, n. 6, p. 760-764, 2009.
- DIPIRO J. T. et al. **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 7. ed. Nova York: McGraw-Hill, 2008. p. 1-2559. ISBN 0-07-164325-7.
- FERRACINI, F. T.; FILHO, W. M. B. **Prática Farmacêutica no Ambiente Hospitalar**. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010. p. 1-416. ISBN 9788538801276.
- FERREIRA, D. F. **Estatística Multivariada**. 1 ed. Lavras: Editora UFLA, 2008. p. 1-662. ISBN 978-85-87692-52-8.
- FONTANA, T. F. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 59, n. 5, p. 703-706, 2006.
- FREIFELD, A. G. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 4, p. e56-e93, 2011.

- FREIRE, M. P. et al. Amikacin Prophylaxis and Risk Factors for Surgical Site Infection After Kidney Transplantation. **Transplantation**, v. 99, n. 3, p. 521-527, 2015.
- FREITAS, C. M. Problemas Ambientais, saúde coletiva e ciências sociais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 1, p. 137-150, 2003.
- FRIDKIN, S. et al. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. v. 63, p. 194-200, 2014.
- GALLAGHER, P.; BARRY, P.; O'MAHONY, D. Inappropriate prescribing in the elderly. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 113-121, 2007.
- GARNICA, M. et al. Recomendações no manejo das complicações infecciosas no transplante de células-tronco. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 140-162, 2010. Supplement 1.
- GOFF, D. A. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 24, p. 11-20, 2011. Supplement 1.
- GOIS, C. F. L.; DANTAS, R. A. S. Estressores em uma unidade pós-operatória de cirurgia torácica: avaliação da enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 12, n. 1, p. 22-27, 2004.
- GONZALEZ-PADILLA, M. et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 7, n. 3, p. 905-9013, 2014.
- GOOSSENS, H.; FERRECH, M.; STICHELE, R. V; ELSEVIERS, M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. **Lancet**. v. 365, p. 579-587, 2005.
- GOULD, C. V.; ROTHENBERG, R.; STEINBERG, J. P. Antibiotic Resistance in Long-Term Acute Care Hospitals: The Perfect Storm. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 27, n. 9, p. 920-925, 2006.
- GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: Imporância Terapêutica e Perspectivas para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. **Química Nova**. v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.
- HAIR, J. F. et al. **Análise multivariada de dados**. 6 ed. Porto Alegre: Bookman, 2009. p. 1-688. ISBN 9788577804023.
- HARBARTH, M. D. et al. Prolonged Antibiotic Prophylaxis After Cardiovascular Surgery and Its Effect on Surgical Site Infections and Antimicrobial Resistance. **Circulation**, v. 101, n. 25, p. 2916-2921, 2000.
- HEINECK, I.; FERREIRA, M. B. C.; SCHENKEL, E. P. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. **Journal of Infection Control**, v. 27, n. 3, p. 296-300, 1999.

- HEINECK, I.; FERREIRA, M. B. C.; SCHENKEL, E. P. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for cesarean section in a teaching hospital in Brazil. **American Journal of Infection Control**, v. 30, n. 6, p. 341-345, 2002.
- HINDLER J. F.; STELLING J. Analysis and Presentation of Cumulative Antibiograms: A New Consensus Guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 6, p. 867-873, 2007.
- HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. Manual de Antimicrobianos. Disponível em: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2012.
- HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. Lista de Medicamentos Padronizados 2014-2015. Disponível em: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2014.
- HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. Relatório de Atividades 2015. Disponível em <http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/informacao-galeria.aspx?id=130&ref=1&refV=1>. Acesso em 29/12/2016.
- HUETHER, M. J. et al. Clindamycin for Intraincisional Antibiotic Prophylaxis in Dermatologic Surgery. **Archives of Dermatology**, v. 138, n. 9, p. 1145-1148, 2002.
- HUIJBEN, S. et al. Aggressive Chemotherapy and the Selection of Drug Resistant Pathogens. **Plos Pathogens**. v. 2009, e1003578, 2013.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Aspectos demográficos. Disponível em: <[http://downloads.ibge.gov.br/downloads\\_estatisticas.html](http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.html)>. Último acesso em: 30/01/2017.
- JACOBY, T. S. et al. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside na intensive care unit. **Journal of Hospital Infection**, v. 75, n. 1, p. 23-27, 2010.
- JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. **Applied multivariate statistical analysis**. 3 ed. New Jersey: Prantice Hall, 2002. p. 1-642.
- KEHINDE, E. O. et al. Combined Ciprofloxacin and Amikacin Prophylaxis in the Prevention of Septicemia After Transrectal Ultrasound Guided Biopsy of the Prostate. **The Journal of Urology**, v. 189, n. 3, p. 911-915, 2013.
- KHATTREE, R.; NAIK, D. N. **Multivariate Data Reduction and Discrimination with SAS Software**. 2 ed. SAS Institute, 2000, p. 1-362. ISBN 1580256961.
- KLEIN, C.; BLOCH, K. V. Estudos Seccionais. In: MEDRONHO, R. A. (Ed). **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 125-150.
- KOLLEF, M. H. Clinical Characteristics and Treatment Patterns Amogn Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. **Chest**, v. 129, p. 1210-1218, 2006.

- LÓPES-CORTES, L. E. et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p. dku 233, 2014.
- MARDIA, A. K. V.; KENT, J. T.; BIBBY, J. M. **Multivariate analysis**. 1 ed. London: Academic Press, 1997. p. 1-518. ISBN 9780124712522.
- MARRA, A. R. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. **American Journal of Infection Control**, v. 37, n. 3, p. 204-209, 2009.
- MEGRAUD, F. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. **Gut**, v. 62, n. 1, p. 34-42, 2013.
- MINGOTI, S. A. **Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada**. 1 ed. Belo Horizonte: UFMG, 2005. p. 1-297. ISBN 9788570414519.
- MOULTON, J. W. et al. Conserving antibiotics for the future: New ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamics perspective. **Drug Resistance Updates**, v. 14, n. 2011, p. 107-117, 2011.
- MOREL, J. et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. **Critical Care**, v. 14, n. 6, p. R225, 2010.
- MOTA, L. M. Uso racional de antimicrobianos. **Medicina (Ribeirão Preto)**. v. 43, n. 2, p. 164-172.
- MURRAY, P.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 1-948. ISBN 978-85-352-3446-6.
- NG, C. K. et al. Clinical and economic impact of an antibiotics stewardship programme in a regional hospital in Hong Kong. **Quality & Safety in Health Care**, v. 17, n.1, p. 387-392, 2008.
- OLIVEIRA A. C.; PAULA A. O. Descalonamento de antimicrobianos e custos do tratamento de pacientes com infecção. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, n. 2, p. 68-74, 2012.
- OMRAN, A. R. The epidemiologic transition: A theory of epidemiology of population change. **The Milbank Quarterly**, v. 83, n. 4, p. 731-757, 2005.
- ONZI, P. S.; HOFFMAN, S. P.; CAMARGO, A. L. Avaliação do Consumo de Antimicrobianos Injetáveis de um Hospital Privado no Ano de 2009. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v. 2, n. 2, p. 20-25, 2011.
- PAGE, C. P. et al. Antimicrobial Prophylaxis for Surgical Wounds. **Archives of Surgery**, v. 128, n. 1, p. 79-88, 1993.
- PATEL, S. R. et al. Evaluation of drug utilization pattern of antimicrobials using ATC/DDD system in intensive care unit of a tertiary-care teaching hospital. **International Journal of Medical Science and Public Health**, v. 5, n. 1, p. 80-84, 2016.

- PAULA, A. O.; OLIVEIRA, A. C.; ROCHA, R. F. Consumo de Antibióticos no Tratamento de Pacientes com Infecção da Corrente Sanguínea. **Journal of Nursing**, v. 8, n. 7, p. 1928-1936, 2014.
- PONTES, R. J. S. Transição Demográfica e Epidemiológica. In: Roberto de Andrade Medronho; Bloch, K. V.; LUIZ, R. R.; WERNECK, G. L. (Org.). **Epidemiologia**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2009, p. 171-190.
- POOL, C. et al. Increased Surgical Site Infection Rates following Clindamycin Use in Head and Neck Free Tissue Transfer. **Otolaryngology – Head and Neck Surgery**, v. 154, n. 2, p. 272-278, 2016.
- PRIMO, L. P. et al. Atuação da comissão de farmácia e terapêutica em um hospital de ensino. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 48, n. 1, p. 27-32, 2015.
- QUEIROZ, R. et al. Antibiotic Prophylaxis in Orthopedic Surgeries: The Results of an Implemented Protocol. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n. 3, p. 283-287, 2005.
- RAJMOKAN, M. Development of a risk-adjustment model for antimicrobial utilization data in 21 public hospitals in Queensland, Australia (2006–11). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 1, p. 2400-2405, 2013.
- RIMAWI, R. H. Impact of Regular Collaboration Between Infectious Diseases and Critical Care Practitioners on Antimicrobial Utilization and Patient Outcome. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 9, p. 2099-2107, 2013.
- RODRIGUES, A. T. Physicians' attitudes and knowledge concerning antibiotic prescription and resistance: questionnaire development and reliability. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 7, 2016.
- RODRIGUES, F. A.; BERTOLDI, A. D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1239-1247, 2010. Supplement 1.
- ROVIRA, M.; MENSA, J.; CARRERAS, E. Infectionas After HSCT. In: CARRERAS, E.; GLUCKMAN, E.; MASSZI, T. **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation**. 6 ed. Disponível em: <<https://ebmtonline.forumservice.net/>>. Acesso em: 15 fev. 2017.
- RUFINO, G. P. et al. Avaliação de fatores determinantes do tempo de internação em clínica médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 4, p. 291-297, 2012.
- SALAHUDDIN, N. Determinants of Deescalation Failure in Critically Ill Patients with Sepsis: A Prospective Cohort Study. **Critical Care Research and Practice**, v. 2016, p. 7, 2016.
- SCHINDLER, C. et al. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 12, n. 1, 113-120, 2003.

- SCHULZ, L. T.; FOX, B. C.; POLK, R. E. Can the Antibiogram Be Used to Assess Microbiologic Outcomes After Antimicrobial Stewardship Interventions? A Critical Review of the Literature. **Pharmacotherapy**, v. 32, n. 8, p. 668-676, 2012.
- SHUPP, J. W. et al. Epidemiology of Bloodstream Infections in Burn-Injured Patients: A Review of the National Burn Repository. **Journal of Burn & Care Research**, v. 31, n. 4, p. 521-528, 2010.
- SLAMA, T. G. et al. A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council fo Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria. **The American Journal of Medicine**. v. 118, n. 7A p. 1-6, 2005.
- SNEATH, P. H.; SOKAL, R. R. **Numerical taxonomy: The principles and practice of numerical classification**. 1 ed. San Francisco: W.H. Freeman, 1973. p. 1- 573. ISBN 0-7167-0697-0.
- SILVER, L. L. Challenges of Antibacterial Discovery. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 1, p. 71-109, 2011.
- TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2009, p. 1-599, ISBN 978-85-388-0029-3.
- UPPAL, S. et al. Prophylactic Antibiotic Choice and Risk of Surgical Site Infection After Hysterectomy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 127, n. 2, p. 321-329, 2016.
- WANG, J. et al. Use and Prescription of Antibiotics in Primary Health Care Settings in China. **JAMA Internal Medicine**, v. 174, n. 12, p. 1914-1920, 2014
- WERNER, N. L.; HECKER, M. T.; SETHI, A. K.; DONSKEY, C. J. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. **BMC Infectious Diseases**. v. 11, p. 187, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Introduction to Drug Utilization Research**. Geneva: World Health Organization Marketing and Dissemination, 2003. p. 1-47, ISBN 92-4-156234-X
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial Resistance – Global Report on Surveillance**. Geneva: World Health Organization Press, 2014, p. 1-232, ISBN 978-92-4-156474-8.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**. Geneva: World Health Organization Press, 2015, p. 1-19, ISBN 978-92-4-150976-3.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>>. Último acesso em: 04/12/2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. ATC/DDD index 2017. Disponível em: <[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>. Último acesso em: 15/01/2017
- ZUCKERMAN M. K. et al. The evolution of disease: anthropological perspectives on epidemiologic transitions. **Global Health Action**, v. 7: 23303, 2014.