



Consumo de antimicrobianos em ambiente hospitalar antes e após medida restritiva de comercialização no Brasil

Antimicrobial consumption in a hospital environment before and after restrictive commercialization measures in Brazil

Consumo de antimicrobianos en ambiente hospitalario antes y después de medidas restrictivas de comercialización en Brasil

Jessica Soares Malta¹ , Cristiane Aparecida Menezes de Pádua² , Leandro Pinheiro Cintra³ , Carla Jorge Machado⁴ , Josiane Moreira da Costa¹ , Andréia Queiroz Ribeiro⁵ 

Como citar este artigo:

Malta JS, Pádua CAM, Cintra LP, Machado CJ, Costa JM, Ribeiro AQ. Consumo de antimicrobianos em ambiente hospitalar antes e após medida restritiva de comercialização no Brasil. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2023;9:3644. Disponível em: <http://periodicos.ufpi.br/index.php/repis/article/view/3644>. DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v9i1.3644>

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Pós-Graduação em Saúde Pública. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

³ Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS), Faculdade de Medicina. Belo Horizonte, Brasil.

⁴ Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁵ Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Nutrição e Saúde, UFV. Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: The consumption of antimicrobials (ATB) has been described as one of the causes of Bacterial Resistance. In 2010, RDC 44 was published in Brazil, which restricts the free sale of ATB to reduce antimicrobial resistance in hospitals. **Aim:** to identify the consumption of ATB in a teaching hospital before and after the implementation of the restrictive measure on the commercialization of antimicrobials in Brazil. **Outlining:** Cross-sectional study carried out in a general hospital. Analyzes were carried out in two phases, using the variables ATB consumption, expressed in defined daily dose (DDD), average use of different ATB per patient and the frequency of resistant microorganisms in the period. **Results:** The average use of ATB per patient was 2.56 (Standard Deviation (SD) \pm 2.02) and 2.40 (SD \pm 1.89) in phases I and II, respectively ($p=0.0007$). The general variation in defined daily dose was 1.89%, however drugs with negative variation were observed. A higher frequency of resistant microorganisms isolated in phase I was observed compared to phase II (OR=1.48, CI: 1.13-1.93, respectively). **Implications:** A difference was identified in the consumption of ATB between the periods, with an increase in general consumption, in DDD, but a lower average number of different ATBs per patient and a lower occurrence of resistant microorganisms.

DESCRIPTORS

Anti-Infective Agents; Drug Resistance; Pharmacovigilance; Drug Utilization.

Autor correspondente

Leandro Pinheiro Cintra
Endereço: 60/601 João Luiz St. 60/601 - São José - Belo Horizonte - Minas Gerais.
CEP: 31275-160 - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
Telefone: +55 (31) 99910-5385
E-mail: lpcintra@gmail.com

Submetido: 2022-12-08
Aceito: 2023-11-08
Publicado: 2024-01-31

INTRODUÇÃO

O consumo excessivo de medicamentos antimicrobianos tem sido extensivamente descrito na literatura como uma das principais causas de Resistência Bacteriana (RB).¹⁻⁴ A RB pode diminuir a efetividade dos antimicrobianos e ocasionar danos ao paciente e onerar os sistemas de saúde.⁵

Questões relacionadas ao uso de antimicrobianos e RB tem grande impacto para a saúde pública, por isso o plano de ação global da Organização Mundial da Saúde (OMS) possui dentre os principais objetivos a otimização do uso de antimicrobianos.¹ Apesar dos esforços, identifica-se uma crescente prevalência da RB no cenário mundial, sobretudo nos países em desenvolvimento.⁶

Como estratégias de prevenção, têm-se a criação de agências nacionais de regulamentação, implementação de medidas políticas para o controle, fornecimento de educação continuada aos profissionais de saúde e o fortalecimento de unidades de saúde.⁷

No Brasil, a diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da RDC 44, publicada em 28 de outubro de 2010, em seu Art. 2º determinou que medicamentos contendo antimicrobianos de venda sob prescrição médica, somente poderiam ser dispensados mediante receituário de controle especial, com vistas a restringir o acesso a esses fármacos e minimizar a ocorrência de RB.⁸ Esta resolução foi revogada pela RDC 20, de 5 de maio de 2011, que dispõe sobre o mesmo tema e está vigente até os dias atuais.⁹

Alguns estudos apontam para as contribuições da medida restritiva no consumo de antimicrobianos em farmácias e drogarias,¹⁰⁻¹¹ assim como na redução da resistência no âmbito comunitário e hospitalar.¹² Além disso, estudos apontam que é necessário racionalização do uso para que as estratégias implementadas sejam efetivas.¹³ Considerando que o consumo de antimicrobianos impacta na RB, identifica-se a necessidade de avaliar seu consumo no âmbito hospitalar.

O presente artigo tem como objetivo identificar o consumo de antimicrobianos em um hospital de ensino antes e após a implementação da medida restritiva de comercialização de antimicrobianos no Brasil.

MÉTODO

Delineamento e local de estudo

O estudo compreende duas análises transversais com pacientes adultos admitidos para internação em um hospital nos períodos de maio a outubro de 2010 (Fase I) e fevereiro a julho de 2011 (Fase II), anterior e posterior à medida restritiva de comercialização de antimicrobianos. O estudo foi realizado em um hospital público geral, vinculado ao ensino e pesquisa, que possui cerca de 330 leitos, sendo referência para a região norte de Belo Horizonte e municípios vizinhos.

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos e que tiveram dispensação de antimicrobianos identificados pelo sistema eletrônico de rastreabilidade de medicamentos da instituição. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de infecção bacteriana no momento da admissão ou até 72 horas após a internação hospitalar; pacientes do sexo feminino internadas para parto e puerpério; pacientes transferidos de outro hospital ou com tempo de permanência hospitalar menor do que 72 horas; e pacientes para os quais foram solicitados exames de cultura por coleta em *swab*, para fins de identificação de colonização.

Nos períodos analisados não se observou alterações no corpo clínico e equipe responsável pelo controle de infecções associadas à assistência à saúde da instituição. Também não ocorreu desabastecimento no fornecimento de medicamentos ou modificações na padronização dos procedimentos que envolvem a realização de exames da instituição.

Variáveis do estudo

O consumo global de antimicrobianos prescritos, expresso em Dose Diária Definida (DDD),

foi considerado como variável desfecho nos dois períodos em análise (Fase I e II). Os antimicrobianos avaliados compreenderam medicamentos de uso sistêmico constantes da lista de comercialização sob controle especial com DDD estabelecida pela OMS. Os antimicrobianos de uso não sistêmico (tópico, retal, vaginal e oftalmológico), sem definição de DDD pela OMS e aqueles cuja dispensação não sofreu alteração pela medida restritiva, como fluconazol, nistatina e cetoconazol não foram considerados.

As variáveis estudadas foram sexo, idade, tempo médio de internação (em dias) e identificação de resultado de exame de cultura positivo para RB no período.

Este estudo considera a RB como a resistência ao antimicrobianos do ponto de vista clínico e resultado resistente no antibiograma, considerando uma maior probabilidade de falha terapêutica quando uma infecção por determinado micro-organismo é tratada com uma classe de antimicrobianos usualmente utilizada na prática clínica.¹⁴

Fonte, coleta e análise de dados

As informações sobre os antimicrobianos em uso foram coletadas a partir de dados secundários, por meio de geração de relatório informatizado. Foram coletados dados de dispensação de antimicrobianos por meio do sistema de rastreabilidade da farmácia da instituição. Nesse relatório foram excluídos medicamentos não administrados aos pacientes e contabilizados como devoluções.

Os medicamentos foram classificados conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*.¹⁵ O consumo foi expresso por DDD por 1000 pacientes-dia, considerando a DDD de cada antimicrobiano no período do estudo de acordo com a DDD padrão estabelecida pela OMS.⁽¹⁵⁾ O cálculo compreendeu a razão da quantidade total utilizada em gramas do antimicrobiano no período pela DDD padrão estabelecida pela OMS, sobre a população total no período e local, multiplicado por 1000.¹⁵

Também se identificou a ocorrência de RB em exames de cultura para os pacientes que utilizaram antimicrobianos. A RB foi evidenciada por geração de relatório do ambulatório da instituição, em que resultados positivos de cultura *in vitro* de micro-organismos e resultado do teste de sensibilidade *in vitro* a antimicrobianos (TSA, antibiograma) foram interpretados como “resistente”. Para essa identificação considerou-se resultados de exames de hemocultura, urocultura e cultura de tecidos diversos.

Os dados foram transpostos para o programa Microsoft Excel, seguido de realização de análise estatística descritiva das variáveis, que compreendeu a obtenção das frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas, medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas intervalares. Foi utilizado o teste de qui-quadrado para comparação das proporções das variáveis categóricas (idade, tempo de internação e quantidade de antimicrobianos utilizados foram estratificadas de acordo com sua distribuição).

Variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student ou Wilcoxon-Mann Witney, quando aplicável. Foi empregada regressão logística para estimar razão de chances (odds ratio [OR]), considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%) para investigar a associação entre variáveis explicativas e o desfecho. Adotou-se nível de significância de 0,05, conforme o teste de qui-quadrado de Wald. Utilizou-se o software SAS® 9.4 para a realização das análises.

Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Ofício 176/2012).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo um total de 5.317 pacientes, sendo 2.644 na fase I e 2.673 na fase II. Em ambas as fases houve maior predomínio do sexo

masculino (aproximadamente 64,0% na fase I e II). A idade mediana na fase I foi de 50 anos, distribuído no intervalo interquartil 32 anos no primeiro quartil e 69 anos no terceiro quartil. Na fase II, observou-se a mediana de idade de 49 anos, com o resultado de 31 anos no primeiro quartil e 68 anos no terceiro quartil.

Quanto ao tempo de internação, a mediana na fase I foi de sete dias, com o primeiro quartil de dois dias e o terceiro quartil de 15 dias. Já na fase II a mediana do tempo de internação foi de seis dias, observou-se o primeiro quartil ficou com dois dias e o terceiro quartil com 17 dias. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre essas variáveis. Em relação aos pacientes que tiveram reinternações, houve maior proporção nos indivíduos da fase I (11,12% versus 8,75%), $p=0,0039$. Em relação ao uso de antimicrobianos, observou-se que na fase I os pacientes utilizaram em média 2,56 (Desvio Padrão (DP) \pm 2,02) antimicrobianos diferentes, enquanto na fase II a média de utilização foi 2,40 (DP \pm 1,89), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,0007$).

Foram analisados o consumo de antimicrobianos de acordo com a dispensação para

cada paciente e o consumo pelo cálculo da DDD por 1.000 pacientes/dia. Obteve-se a variação percentual de +1,89% considerando todos os antimicrobianos entre as fases. Na análise do consumo por cada antimicrobiano observa-se variação negativa no consumo de amicacina, anfotericina B, levofloxacino e teicoplanina, dentre outros, e variação positiva em medicamentos como linezolida, ciprofloxacino, metronidazol e cefepime (Tabelas 1a e 1b), em que serão utilizados as seguintes siglas: Amicacina - Amica; Gentamicina - Gen; Anfotericina B - Anfo B; Cefalexina - Cefale; Cefazolina - Cefaz; Cefepime - Cefe; cefotaxima - Cefo; Ceftazidima - Cefta; Ceftriaxona - Ceftr; Nitrofurantoina - Nitro; Metronidazol - Metro; Ciprofloxacino - Cipro; Levofloxacino - Levo; Norfloxacino - Nor; Teicoplanina - Teico; Vancomicina - Vanco; Claritromicina - Clari; Clindamicina - Clinda; Linezolida - Line; Amoxicilina + Ácido Clavulânico - Amox + Clav; Ampicilina + Sulbactam - Amp+Sulb; Piperacilina + Tazobactam - Pipe+Tazo; Amoxicilina - Amox; Ampicilina - Amp; Benzilpenicilina Benzatina - Benzil B; Polimixina B - Poli B; Sulfametoxazol + Trimetropina - Sulfa+Tri; Sulfadiazina - Sulfa.

Tabela 1a - Especificação do consumo de antimicrobianos (consumo médio por paciente) nas fases do estudo.

Classe farmacológica	Fármaco	Via de administração	Fase I N (%)	Fase II N (%)
Aminoglicosídeos	Amica	Parenteral	133 (2,04)	100 (1,49)
	Genta	Parenteral	428 (6,55)	430 (6,41)
Antibióticos antimicóticos Carbapenêmicos	Anfo B	Parenteral	13 (0,20)	19 (0,28)
	Mero	Parenteral	215 (3,29)	280 (4,17)
Cefalosporinas	Cefale	Oral	24 (0,37)	21 (0,31)
	Cefaz	Parenteral	1446 (22,14)	1662 (24,78)
	Cefe	Parenteral	133 (2,04)	205 (3,06)
	Cefo	Parenteral	37 (0,57)	27 (0,40)
	Cefta	Parenteral	48 (0,74)	92 (1,37)
	Ceftr	Parenteral	545 (8,35)	481 (7,17)
Derivados de nitrofurantoina	Nitro	Oral	7 (0,11)	14 (0,21)
Derivados imidazólicos	Metro	Oral	59 (0,90)	79 (1,18)
	Metro	Parenteral	503 (7,70)	499 (7,44)
	Cipro	Parenteral	118 (1,81)	166 (2,47)
	Cipro	Oral	147 (2,25)	166 (2,47)
Fluoroquinolonas	Levo	Oral	53 (0,81)	36 (0,54)

	Levo	Parenteral	35 (0,54)	29 (0,43)
	Nor	Oral	74 (1,13)	70 (1,04)
Glicopeptídeos	Teico	Parenteral	36 (0,45)	32 (0,48)
	Vanco	Parenteral	283 (4,33)	308 (4,59)
Lincosamidas	Clinda	Parenteral	181 (2,77)	161 (2,40)
	Clinda	Oral	27 (0,41)	22 (0,33)
Macrolídeos	Clari	Oral	130 (1,99)	72 (1,07)
Outros antibacterianos	Line	Parenteral	2 (0,03)	1 (0,01)
Penicilinas + Inibidores da beta-lactamase	Amox+Clav	Parenteral	580 (8,88)	558 (8,32)
	Amox+Clav	Oral	343 (5,25)	318 (4,74)
	Amp+Sulb	Parenteral	73 (1,12)	64 (0,95)
	Pipe+Tazo	Parenteral	319 (4,89)	220 (3,28)
Penicilinas com espectro estendido	Amox	Oral	49 (0,75)	37 (0,55)
	Ampi	Parenteral	77 (1,18)	77 (1,15)
Penicilinas resistentes à beta-lactamase	Oxa	Parenteral	216 (3,31)	215 (3,21)
Penicilinas sensíveis à beta-lactamase	Benzil B	Parenteral	3 (0,05)	1 (0,01)
Polimixinas	Poli B	Parenteral	156 (2,39)	202 (3,01)
Sulfonamidas + Trimetropina	Sulfa+Tri	Oral	29 (0,44)	37 (0,55)
Sulfonamidas de ação intermediária	Sulfa	Oral	8 (0,12)	7 (0,10)

Legenda: Claritromicina - Clari; Cefepime - Cefe; Ceftriaxona - Ceftr; Cirpofloxacino - Cipro; Ampicilina - Amp; Anfotericina B - Anfo B; Sulfadiazina - Sulfa; Benzilpenicilina Benzatina - Benzil B; Metronidazol - Metro; Linezolida - Line.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 1b - Especificação do consumo de antimicrobianos (consumo médio por paciente) nas fases do estudo.

Classe farmacológica	Fármaco	Via de administração	Fase I	Fase II
Aminoglicosídeos	Amica	Parenteral	9,64	8,16
	Genta	Parenteral	12,28	13,43
Antibióticos antimicóticos	Anfo B	Parenteral	3,36	1,72
Carbapenêmicos	Mero	Parenteral	13,77	19,58
Cefalosporinas	Cefale	Oral	0,39	0,33
	Cefaz	Parenteral	17,92	20,55
	Cefe	Parenteral	3,17	6,90
	Cefo	Parenteral	1,42	1,00
	Cefta	Parenteral	2,47	4,72
	Ceftr	Parenteral	52,78	48,80
Derivados de nitrofurantoina	Nitro	Oral	0,35	0,50
Derivados imidazólicos	Metro	Oral	0,72	1,11
	Metro	Parenteral	16,49	16,71

Fluoroquinolonas	Cipro	Parenteral	2,30	3,86
	Cipro	Oral	3,79	4,82
	Levo	Oral	4,00	2,66
	Levo	Parenteral	2,86	2,20
	Nor	Oral	3,89	3,89
Glicopeptídeos	Teico	Parenteral	2,71	2,19
	Vanco	Parenteral	12,05	12,80
Lincosamidas	Clinda	Parenteral	5,65	6,41
	Clinda	Oral	0,79	0,53
Macrolídeos	Clari	Oral	11,71	5,46
Outros antibacterianos	Line	Parenteral	0,05	0,23
Penicilinas + Inibidores da beta-lactamase	Amox+Clav	Parenteral	15,17	16,29
	Amox+Clav	Oral	8,67	8,43
	Amp+Sulb	Parenteral	1,90	1,42
	Pipe+Tazo	Parenteral	14,70	9,72
Penicilinas com espectro estendido	Amox	Oral	1,10	0,82
	Ampi	Parenteral	1,94	3,22
Penicilinas resistentes à beta-lactamase	Oxa	Parenteral	4,51	4,70
Penicilinas sensíveis à beta-lactamase	Benzil B	Parenteral	1,41	0,50
Polimixinas	Poli B	Parenteral	11,07	15,10
Sulfonamidas +Trimetropina	Sulfa+Tri	Oral	5,07	7,13
Sulfonamidas de ação intermediária	Sulfa	Oral	2,19	1,15

Legenda: Claritromicina - Clari; Cefepime - Cefe; Ceftriaxona - Ceftr; Cirpofloxacino - Cipro; Ampicilina - Amp; Anfotericina B - Anfo B; Sulfadiazina - Sulfa; Benzilpenicilina Benzatina - Benzil B; Metronidazol - Metro; Linezolida - Line.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Dentre os antimicrobianos que apresentaram maiores variações percentuais nas fases do estudo, observou-se grande consumo de claritromicina (>50%) no início da fase I, diminuindo gradativamente ao longo dos seis meses analisados, com o aumento do uso de outros antimicrobianos (Tabelas 2a e 2b). Destaca-se o alto consumo de benzilpenicilina benzatina e anfotericina B em julho de 2010 e agosto

de 2010, respectivamente. O consumo de ambos antimicrobianos diminui drasticamente na fase II. O início da fase II caracteriza-se por maior consumo de cefepime e ceftriaxona (Tabelas 2a e 2b).

Na Tabela 3 encontram-se descritas as frequências dos micro-organismos isolados nos dois períodos, destacando-se *Acinetobacter baumannii* na fase I e *Escherichia coli* na fase II.

Tabela 2a - Consumo mensal de antimicrobianos por DDD/1000 pacientes-dia - Fase I.

Fármaco	Consumo por DDD - Fase I (mês/2010)					
	5	6	7	8	9	10
Clari	10,50	11,55	17,22	11,35	14,11	5,51
Cefe	1,87	3,03	2,32	2,73	3,78	5,22
Ceftr	47,93	64,59	50,64	53,31	57,91	42,36
Cipro	1,78	2,48	2,18	1,95	2,69	2,72
Amp	0,79	1,62	2,07	2,11	2,74	2,25
Anfo B	0	0	0,49	5,05	8,64	5,62

Sulfa	3,40	0,96	0,28	3,93	3,92	0,56
Benzil B	0	0	5,66	0	2,80	0
Metro	0	0,55	1,29	1,02	0,42	1,00
Line	0	0	0,06	0	0,22	0
Total Geral	66,27	84,78	82,21	81,45	97,23	65,24

Legenda: Claritromicina - Clari; Cefepime - Cefe; Ceftriaxona - Ceftr; Cirpofloxacino - Cipro; Ampicilina - Amp; Anfotericina B - Anfo B; Sulfadiazina - Sulfa; Benzilpenicilina Benzatina - Benzil B; Metronidazol - Metro; Linezolida - Line.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2 b - Consumo mensal de antimicrobianos por DDD/1000 pacientes-dia - Fase II.

Fármaco	Consumo por DDD - Fase II (mês/2011)					
	2	3	4	5	6	7
Clari	4,12	7,35	4,68	3,10	6,24	7,12
Cefe	9,72	9,98	4,53	5,43	5,65	6,23
Ceftr	59,50	54,26	53,85	37,38	46,64	41,91
Cipro	3,93	3,68	3,66	3,52	2,33	6,09
Amp	1,26	1,84	2,88	4,06	5,12	4,04
Anfo B	1,84	1,17	1,54	1,71	0,84	3,22
Sulfa	0	1,36	0,50	2,49	1,47	0
Benzil B	0	0	0	0	0	2,97
Metro	0,90	1,36	1,02	1,13	0,94	0
Line	0	0	0,54	0,84	0	0
Total Geral	81,27	81,00	73,20	59,66	69,23	71,58

Legenda: Claritromicina - Clari; Cefepime - Cefe; Ceftriaxona - Ceftr; Cirpofloxacino - Cipro; Ampicilina - Amp; Anfotericina B - Anfo B; Sulfadiazina - Sulfa; Benzilpenicilina Benzatina - Benzil B; Metronidazol - Metro; Linezolida - Line.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 3 - Micro-organismos resistentes dentre os pacientes que utilizaram antimicrobianos.

Micro-organismo	Fase I	Fase II	Total
	N (%)	N (%)	N
<i>Acinetobacter baumannii</i>	92 (23,41)	43 (20,98)	135
<i>Staphylococcus aureus</i>	85 (21,63)	8 (3,90)	93
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42 (10,69)	20 (9,76)	62
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	33 (8,40)	19 (9,27)	52
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	23 (5,85)	6 (2,93)	29
<i>Klebsiella sp</i>	15 (3,82)	7 (3,41)	22
<i>Enterobacter sp</i>	14 (3,56)	5 (2,44)	19
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (2,80)	28 (13,66)	39
<i>Staphylococcus hominis</i>	11 (2,80)	4 (1,95)	15
<i>Enterococcus sp</i>	10 (2,54)	16 (7,80)	26
<i>Escherichia coli</i>	8 (2,04)	22 (10,73)	30
<i>Staphylococcus sp coagulase negativa</i>	8 (2,04)	3 (1,46)	11
<i>Staphylococcus capitis</i>	5 (1,27)	8 (3,90)	13
<i>Serratia sp</i>	4 (1,02)	1 (0,49)	5
<i>Staphylococcus sp</i>	4 (1,02)	5 (2,44)	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de ESBL	3 (0,76)	2 (0,98)	5
<i>Streptococcus agalactiae</i> (beta hemolitico) do grupo B	3 (0,76)	0	3
<i>Streptococcus sp</i> (alfa hemolitico) não pneumococo	3 (0,76)	0	3
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2 (0,51)	0	2
<i>Escherichia coli</i> produtora de ESBL	2 (0,51)	1 (0,49)	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de KPC	2 (0,51)	2 (0,98)	4
<i>Morganella morganii</i>	2 (0,51)	2 (0,98)	4
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2 (0,51)	0	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (0,51)	0	2
<i>Achromobacter sp</i>	1 (0,25)	0	1
<i>Haemophilus sp</i>	1 (0,25)	0	1
<i>Providencia stuartii</i>	1 (0,25)	0	1
<i>Salmonella group</i>	1 (0,25)	0	1

<i>Staphylococcus auricularis</i>	1 (0,25)	0	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,25)	0	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0,25)	0	1
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1 (0,49)	1
<i>Proteus mirabilis</i> produtora de ESBL	0	2 (0,98)	2
Total Geral	393 (100)	205 (100)	598

Fonte: Elaborado pelos autores.

Na Tabela 4, observa-se que pacientes que utilizaram antimicrobianos na fase I tiveram maior chance de apresentar RB (OR=1,50, IC95%:1,17 - 1,93), menor chance de utilizar somente um antimicrobiano (OR=0,83, IC95%:0,72 - 0,95) e maior chance de reinternar (OR=1,30, IC95%: 1,09 - 1,56),

comparados aos pacientes da fase II. As variáveis positividade de RB (OR=1,48, IC95%: 1,13 - 1,93) e número de internações (OR=1,27, IC95%: 1,05 - 1,54) mantiveram-se na análise multivariada (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise univariada e multivariada das variáveis em estudo, considerando fase I e II.

	Fase I vs Fase II (Univariada)		Fase I vs Fase II (Multivariada)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Resistência				
Negativa	1		1	
Positiva	1,499	1.166-1.927	1,477	1.133 - 1.926
Sexo				
Masculino	1		—	—
Feminino	1,002	0.896 - 1.121		
Idade				
< 50 anos	1		—	—
≥ 50 anos	1,052	0.944 - 1.171		
Uso antimicrobiano por paciente				
≥4	1		1	
3	1,05	0.878 - 1.255	1,148	0.954 - 1.382
2	0,961	0.811 - 1.139	1,07	0.894 - 1.281
1	0,825	0.715 - 0.951	0,932	0.796 - 1.090
Tempo de permanência				
≤ 7 dias	1		—	—
> 7 dias	1,007	0.904 - 1.122		
Número de internações				
1	1		1	
>1	1,304	1.088 - 1.562	1,271	1.051 - 1.538

Fonte: Elaborada pelos autores.

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados demonstram inicialmente que o perfil de pacientes estudados em ambos os períodos é semelhante, sendo as duas populações potencialmente comparáveis. Os dados em relação ao uso de antimicrobianos durante a hospitalização demonstram que a quantidade média de antimicrobianos utilizados na segunda fase foi ligeiramente menor quando comparada à primeira.

Entretanto, verifica-se aumento no DDD médio na fase II em relação à fase I.

A DDD refere-se à dose de manutenção média por dia para um medicamento em sua principal indicação utilizada em adultos.¹⁵ A DDD não necessariamente reflete a dose prescrita por dia, devido à necessidade de ajustes considerando as características individuais de cada paciente. Portanto, os dados de utilização de medicamentos baseado na DDD fornecem uma estimativa do consumo do medicamento.

Observou-se uma variação do consumo entre as fases e um aumento no consumo de antimicrobianos de amplo espectro, como meropenem e linezolida, apesar da identificação da diminuição da frequência de bactérias para as quais estes medicamentos são frequentemente indicados (*Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*). Isso pode estar associado a um aumento da dose diária utilizada. Também se observou um aumento no consumo do medicamento vancomicina o que se contrapõe à diminuição da frequência de micro-organismos do gênero *Staphylococcus* sp.

O aumento do consumo de antimicrobianos estratégicos pode indicar questões relacionadas ao uso empírico de antimicrobianos de amplo espectro em caso de suspeita de infecção por micro-organismo resistente antes da liberação do resultado de cultura, mas também pode ser indicativo de uso irracional de antimicrobianos. Além disso, é importante ressaltar que, na prática, essas situações são avaliadas considerando aspectos clínicos dos pacientes e resultados de exames globais, sendo esses os critérios para definição da conduta terapêutica até disponibilização de exames de cultura.¹⁶ Esses achados sugerem realização de intervenções que promovam o uso racional de antimicrobianos.

Nesse contexto, a redução do consumo de antimicrobianos envolve a racionalização do uso, sendo que, se essa racionalização não ocorre de forma efetiva, a simples implementação da medida restritiva não é suficiente para garantia da diminuição tanto da RB quanto do uso excessivo de antimicrobianos.¹³ Sabendo-se que o uso indiscriminado de antimicrobianos está relacionado à ocorrência de RB, a implementação de estratégias que previnam o uso irracional é uma ação vista como interessante para o local de estudo.¹³

Observou-se também redução do consumo de medicamentos recomendados para situações de saúde com maior complexidade do quadro clínico, como anfotericina B e cefotaxima. Os resultados sugerem que possa ter ocorrido admissão de pacientes com

menor complexidade de infecções, e uma menor frequência de micro-organismos resistentes na segunda fase. A literatura científica já demonstra como a RB na comunidade influencia a RB no âmbito hospitalar.¹² Inclusive, um estudo realizado em hospital sugere que a medida restritiva contribuiu para diminuição de incidência de infecções hospitalares.^{12,17}

Mesmo com a diminuição da RB no hospital em estudo após a implementação da medida restritiva,¹² essa não é uma estratégia que por si só garante a racionalização da prescrição de antimicrobianos e consequentemente, diminuição no consumo.¹⁸ Fatores como fragilidade das condições de saúde dos pacientes, proximidade dos leitos e medidas sanitárias precárias facilitam a disseminação de infecções cruzadas por micro-organismos resistentes, portanto devem ser evitados.⁷

É importante destacar situações como a do antimicrobiano linezolida, para o qual se observou uma alta variação no consumo geral entre a fase I e II (+390,06), mas na análise do consumo mensal observou-se consumo em meses específicos (julho e setembro de 2010 e abril e maio de 2011) nas fases I e II, respectivamente. Além disso, com relação à frequência de pacientes que utilizaram esse antimicrobiano em ambas as fases, observa-se 2 e 1 pacientes, respectivamente. Isso sugere que o aumento no consumo pode estar associado a um maior tempo de utilização do antimicrobiano ou de doses maiores por pacientes com características clínicas específicas. Nesse sentido, análises das indicações de uso de antimicrobianos e tempo de tratamento permitiriam a análise mais fidedigna do consumo de antimicrobianos.

Como aspectos positivos, identificou-se diminuição da ocorrência de RB na fase II quando comparada à fase I, observou-se ainda que a chance de ocorrência de resistência entre os indivíduos que utilizaram antimicrobianos antes da medida restritiva é cerca de 1,48 (IC95%:1,13 - 1,93) vezes maior que daqueles que utilizaram antimicrobianos após a

medida. Apesar da avaliação da resistência não ter sido amplamente abordada no presente estudo, a literatura aponta para a associação da diminuição da RB hospitalar após a implementação da medida restritiva.¹²

Outro aspecto é a identificação da diminuição do número médio antimicrobianos utilizados por paciente. Apesar da diminuição da RB após a implantação da medida restritiva, o aumento no consumo de determinados antimicrobianos poderia contribuir para ocorrência posterior de micro-organismos resistentes.

Os resultados obtidos não se restringem a uma única unidade de internação hospitalar, mas englobam diferentes clínicas de um hospital de ensino, o que representa um espectro diversificado de condições de saúde.

O estudo contribui para melhor conhecimento do uso de antimicrobianos na realidade brasileira e aponta para questões relacionadas à limitação da medida restritiva para a racionalização do uso de antimicrobianos. Além disso, o estudo aponta para a necessidade de implantação de estratégias paralelas relacionadas à qualificação do uso de antimicrobianos e prevenção de RB.

Ações para controle e diminuição de infecções por micro-organismos resistentes possuem caráter complexo e devem contemplar estratégias relacionadas à implantação de práticas educacionais para a prescrição racional, elaboração e implantação de protocolos clínicos, supervisão de prescrições, campanhas de higienização de mãos, dentre outras.¹⁸

RESUMO

Introdução: O consumo de Antimicrobianos (ATB) tem sido descrito como uma das causas da Resistência Bacteriana. Em 2010, foi publicada no Brasil a RDC 44, que restringe a venda gratuita de ATB para reduzir a resistência antimicrobiana em hospitais. **Objetivo:** Identificar o consumo de antimicrobianos antes e após a medida restritiva para comercialização de antimicrobianos no Brasil. **Delineamento:** Estudo transversal realizado em um hospital geral de ensino. Realizou-se análises em duas fases, utilizando as variáveis consumo de antimicrobianos, expresso em dose diária definida e média de uso de diferentes antimicrobianos por paciente e a frequência de micro-organismos resistentes no período, com dados obtidos por meio do prontuário eletrônico. **Resultados:** A média de uso de antimicrobianos diferentes por paciente foi 2,56 (Desvio Padrão (DP) \pm 2,02) e 2,40 (DP \pm 1,89) nas fases I e II, respectivamente ($p=0,0007$). A variação geral em dose diária definida foi de 1,89%, porém observou-se medicamentos com variação negativa (claritromicina:-53,32%). A partir do consumo mensal observou-se que a variação geral de linezolida (390,06%) estava em pontos isolados nos dois períodos. Observou-se maior frequência de micro-organismos resistentes isolados na fase I em comparação com a fase II (OR=1,48, IC: 1,13-1,93, respectivamente). **Implicações:** O estudo sugere que existe diferença no consumo de antimicrobianos entre os períodos. Houve aumento no consumo geral de antimicrobianos em dose diária definida, o que pode estar associado ao uso de maiores doses de antimicrobianos. Observou-se menor média de antimicrobianos diferentes por pacientes e menor ocorrência de micro-organismos resistentes.

O estudo apresenta como limitações ausência de categorização de RB e DDD de antimicrobianos conforme tipo de exame cultura realizados, impossibilidade de associar o consumo de cada ATB com a ocorrência de RB e impossibilidade de associar o uso de antimicrobianos ao tempo do tratamento.

Considera-se interessante a realização de análise da variação do consumo de antimicrobianos na instituição em estudo a longo prazo, assim como da variação da ocorrência de RB.

Como proposta para estudos futuros, essa pesquisa pode ser ampliada para outros contextos para se verificar se os resultados são diferentes e se há alguma boa prática envolvida que possa superar os desafios apresentados nessa conclusão.

CONCLUSÃO

Após a implementação da medida restritiva de comercialização de antimicrobianos no Brasil houve aumento no consumo geral de antimicrobianos em dose diária definida dentro de um hospital de ensino, sendo identificados aumento e diminuição conforme a classe analisada. Apesar do aumento do consumo geral, observou-se que a variedade de antimicrobianos prescritos por paciente e a resistência a micro-organismos diminuíram. Ressalta-se que esse dado isolado não permite associação direta com a medida restritiva, sendo recomendada a realização de estudos adicionais.

DESCRITORES

Anti-Infeciosos; Resistência a Medicamentos; Farmacovigilância; Uso de Medicamentos.

RESUMEN

Introducción: El consumo de Antimicrobianos (ATB) ha sido descrito como una de las causas de la Resistencia Bacteriana. En 2010, se publicó en Brasil la RDC 44, que restringe la libre venta de ATB para reducir la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales. **Objetivo:** Identificar el consumo de antimicrobianos antes y después de la medida restrictiva para la comercialización de antimicrobianos en Brasil. **Delineación:** Estudio transversal realizado en un hospital general universitario. Los análisis se realizaron en dos fases, utilizando las variables consumo de antimicrobianos, expresado en dosis diaria definida y uso promedio de diferentes antimicrobianos por paciente y frecuencia de microorganismos resistentes en el período, con datos obtenidos a través de la historia clínica electrónica. **Resultados:** El uso promedio de diferentes antimicrobianos por paciente fue de 2,56 (Desviación Estándar (DE) \pm 2,02) y 2,40 (DE \pm 1,89) en las fases I y II, respectivamente ($p=0,0007$). La variación general de la dosis diaria definida fue del 1,89%, pero se observaron medicamentos con variación negativa (claritromicina: -53,32%). Del consumo mensual, se observó que la variación general del linezolid (390,06%) fue en puntos aislados en los dos períodos. Se observó una mayor frecuencia de microorganismos resistentes aislados en la fase I en comparación con la fase II (OR=1,48, IC: 1,13-1,93, respectivamente). **Implicaciones:** El estudio sugiere que existe una diferencia en el consumo de antimicrobianos entre períodos. Hubo un aumento en el consumo general de antimicrobianos en una dosis diaria definida, lo que puede estar asociado con el uso de dosis más altas de antimicrobianos. Se observó un menor número promedio de diferentes antimicrobianos por paciente y una menor aparición de microorganismos resistentes.

DESCRIPTORES

Antiinfeciosos; Resistencia a Medicamentos; Farmacovigilancia; Utilización de Medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
2. Senadheera GP, Sri Ranganathan S, Patabendige G, Fernando GH, Gamage D, Maneke RM, et al. Resistance and utilisation pattern of antibacterial agents in outpatient settings in two Teaching Hospitals in Colombo. Ceylon Med J [Internet]. 2016 [cited 2022 nov 5];61(3):113-7. Available from: <https://doi.org/10.4038/cmj.v61i3.8346>
3. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavalieri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes New Infect [Internet]. 2015 [cited 2022 nov 5];6:22-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
4. Huerta-Gutierrez R, Braga L, Camacho-Ortiz A, Diaz-Ponce H, Garcia-Mollinedo L, Guzman-Blanco M, et al. One-day point prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in four countries in Latin America. Int J Infect Dis [Internet]. 2019 [cited 2022 nov 5];86:157-66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.016>
5. Zimerman R. Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. Brasília, DF: OPAS Brasil; 2010. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&slug=uso-indiscriminado-antimicrobianos-e-resistencia-microbiana-boletim-n-03-8&layout=default&alias=1348-uso-indiscriminado-antimicrobianos-e-resistencia-microbiana-boletim-n-03-8&category_slug=uso-racional-medicamentos-685&Itemid=965
6. Sati HF, Bruinsma N, Galas M, Hsieh J, Sanhueza A, Ramon Pardo P, et al. Characterizing Shigella species distribution and antimicrobial susceptibility to ciprofloxacin and nalidixic acid in Latin America between 2000-2015. PLoS One [Internet]. 2019 [cited 2022 nov 5];14(8):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220445>
7. Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, Wertheim H, Ndegwa L, Villegas MV, et al. Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different? Clin Microbiol Infect [Internet]. 2017 [cited 2022 nov 5];23:812-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.010>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. DOU 28/10/2010 p. 76.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isolado ou em associação. DOU de 09/05/2011, p. 39.

10. Moura ML, Boszczowski I, Mortari N, Barrozo LV, Chiaravalloti Neto F, Lobo RD, et al. The Impact of Restricting Over-the-Counter Sales of Antimicrobial Drugs: Preliminary Analysis of National Data. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 [cited 2022 nov 5];94(38):e1605. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001605>
11. Mattos KPH, Visacri MB, Quintanilha JCF, Lloret GR, Cursino MA, Levin AS, et al. Brazil's resolutions to regulate the sale of antibiotics: Impact on consumption and Escherichia coli resistance rates. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2017 [cited 2022 nov 5];10:195-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.05.023>
12. Costa JM, Moura CS, Pádua CAM, Vegi ASF, Magalhães SMS, Rodrigues MB et al. Medida restritiva para comercialização de antimicrobianos no Brasil: resultados alcançados. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2019 [cited 2022 nov 5];53:68. Available from: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053000879>
13. Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ. Enhancing pharmacists' role in developing countries to overcome the challenge of antimicrobial resistance: a narrative review. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2018 [cited 2022 nov 5];7:63. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0351-z>
14. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* [Internet]. 2014 [cited 2022 nov 5];11:33-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>
15. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2019. [Internet]. 2019. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
16. Levin AS, Kobata CHP, Litvoc MN. Princípios do uso de antimicrobianos: perguntas e respostas. *Rev Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 nov 5];93(2):63-68. Available from: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v93i2p63-68>
17. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare CR, et al. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2022 nov 5];15:1438-49. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00315-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00315-1)
18. Kardas-Sloma L, Boelle PY, Opatowski L, Guillemot D, Temime L. Antibiotic reduction campaigns do not necessarily decrease bacterial resistance: the example of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 [cited 2022 nov 5];57(9):4410-6. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.00711-13>

COLABORAÇÕES

JSM, CAMP, LPC, CJM, JMC e AQR: contribuições substanciais para delineamento do estudo, coleta e análise dos dados, interpretação dos resultados, redação do manuscrito, revisão do manuscrito e versão final a ser publicada. **Todos os autores concordam e são responsáveis pelo conteúdo desta versão do manuscrito a ser publicada.**

AGRADECIMENTOS

Agradecimento ao Hospital Risoleta Tolentino Neves e sua Comissão de Infecção Hospitalar, pela contribuição na execução da pesquisa.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Os dados se encontram em posse no hospital de ensino onde a pesquisa foi realizada, podendo ser acessado por qualquer autor do artigo.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Projeto financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesses a declarar.