

LUCIANE DE FÁTIMA CALDEIRA

**ANÁLISE DO PERFIL DE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ**

**Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo - Escola Paulista de Medicina para
obtenção do título de Mestre em Ciências.**

**Orientador: Prof. Dr. Marcelo Nascimento Burattini
Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Pires Pereira**

**São Paulo
2006**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

Chefe do Departamento: Prof. Dra. Emilia Inoue Sato

Coordenador da Disciplina: Prof. Dr. Sérgio Barsanti Wey

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Arnaldo Lopes Colombo

São Paulo

2006

ii

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Adelino e Mercedes, pelo constante apoio, incentivo, carinho e paciência;

Aos meus irmãos Rodrigo e Tatiane pelo companheirismo e dedicação;

A minha filha Gabriela, pelo carinho e compreensão nos momentos em que estive ausente;

A Deus por minha existência...

Agradecimentos

Prof. Dr. Marcelo Nascimento Burattini, que através dos seus conhecimentos, dedicação e atenção, apoiou e orientou a elaboração deste trabalho.

Prof. Dr. Carlos Alberto Pires Pereira, pelo carinho e estímulo prestado.

Prof. Dr. Sergio Barsanti Wey, que com carinho e atenção colaborou na inicialização desta nova etapa profissional.

Aos funcionários do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e Serviço de Farmácia do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, pela colaboração na coleta de dados para este trabalho.

As amigas Graziela e Fabíola pelo incentivo, compreensão e amizade.

Aos funcionários, residentes e pós-graduandos da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina, em especial Sônia Hidalgo, pelo apoio e companheirismo.

A todos que de forma direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

*Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para
que o melhor fosse feito.*

Não somos o que deveríamos ser, não somos o que iremos ser.

Mas graças a Deus, não somos o que éramos.

Martin Luther King

RESUMO

OBJETIVOS: Analisar a variação do consumo em Dose Diária Definida (DDD) e determinar os gastos reais com o consumo de alguns antimicrobianos no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) no período de 1999 a 2004. **MÉTODOS:** Analisou-se o consumo de 9 antimicrobianos, sendo os resultados expressos em DDD/100 pacientes-dia, consumidos no HUOP com exceção das unidades pediátricas. Para avaliar os custos financeiros com estes fármacos em todo o hospital, utilizou-se o preço médio de compra fornecido pelo relatório de consumo da farmácia hospitalar. As variações anuais do consumo de cada antimicrobiano estudado e dos gastos financeiros com os mesmos foram estudadas por análise de variância (ANOVA) e por regressão linear. Adotou-se 5% como limiar de significância. **RESULTADOS:** Os antimicrobianos mais consumidos no HUOP no período deste estudo foram amicacina e ceftriaxona. Analisando-se o consumo geral de todos os antimicrobianos selecionados observou-se um aumento progressivo em DDD/100 pacientes-dia, ano após ano: 9,21 em 1999; 10,37 em 2000; 19,25 em 2001; 20,53 em 2002; 20,84 em 2003 e 25,08 em 2004 ($p \leq 0,0001$). Na análise por antimicrobianos verificou-se um aumento gradativo no consumo para vários deles, como a ceftriaxona, a ceftazidima, o ciprofloxacino, a clindamicina e o imipenem ($p \leq 0,05$). Entre as unidades analisadas, a UTI apresentou o maior consumo médio anual em DDD/100 pacientes-dia, seguindo-se as unidades de Quimioterapia e Clínica Médica. Em relação às médias mensais do número de pacientes-dia atendidos, observou-se também aumento significativo no período do estudo, passando de 2671 em 1999 para 3502 em 2004 ($p \leq 0,0001$). Na análise do impacto financeiro observou-se um aumento significativo dos gastos totais com os antimicrobianos quando comparado o período inicial com o período final do estudo (médias anuais de R\$ 98,89 por 100 pacientes-dia em 1999 x R\$ 731,26 por 100 pacientes-dia em 2004, $p \leq 0,0001$). **CONCLUSÕES:** Em relação ao consumo dos antimicrobianos estudados observou-se aumento significativo em DDD/100 pacientes-dia durante o período de 1999 a 2004. Também observou-se um aumento de aproximadamente 30% no número de pacientes-dia atendidos no período. O aumento no gasto geral com antimicrobianos, no entanto, superou em muito o que seria esperado pelo aumento do consumo de antibióticos e do volume de atendimento hospitalar observados.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To analyze the annual variation of some antimicrobials' consumption, in Daily Defined Doses (DDD) per 100 patients-day, and to determine the costs directly related to their use at the Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) between 1999 and 2004. **METHODS:** The annual consumption of nine antimicrobials in DDD/100 patients-day was analyzed at HUOP, excluding the pediatric units. To evaluate the financial costs with the acquisition of those drugs, the annually averaged price of each antimicrobial analyzed reported by the Pharmacy Service of the hospital was used. Analysis of variance and linear regression techniques were used to evaluate the annual variation of each antimicrobial's consumption and their financial costs. A significance level of 5% was considered. **RESULTS:** The most consumed antimicrobials in HUOP were amikacin and ceftriaxone. An increasing consumption of antimicrobials, in DDD/100 patients-day, was observed: 9.21 in 1999; 10.37 in 2000; 19.25 in 2001; 20.53 in 2002; 20.84 in 2003 and 25.08 in 2004 ($p \leq 0.0001$). Several antimicrobials had an almost linear increase on consumption, like ceftriaxone, ceftazidime, ciprofloxacin, clindamycin and imipenen ($p \leq 0.05$). With respect to specific hospital units, the ICU showed the highest antimicrobials consumption in DDD/100 patients-day, followed by Chemotherapy Unit and Medical Unit. In addition, the annual average number of patients-day increased in the study period from 2671 in 1999 to 3502 in 2004, $p \leq 0.0001$. The financial expenditure with the acquisition of antimicrobials at HUOP was high and steadily increased from the first to the last year of this study (annual averages of R\$ 98.89/100 patients-day in 1999 x R\$ 731.26/100 patients-day in 2004, $p \leq 0.0001$). **CONCLUSIONS:** Regarding all antimicrobials studied, between 1999 and 2004 a significant increase in consumption expressed by DDD/100 patients-day was observed. Also, an increase of about 30% in the annual average number of patients-day attended was observed in the period. However, the increase in the total expenditure with antimicrobials overcame by much (more than twice) what would be expected by the observed increase in the consumption of these drugs and in the number of hospital admissions.

SUMÁRIO

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Epígrafe	v
Resumo	vi
Abstract	vii
1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	27
2.1. Objetivo Geral	27
2.2. Objetivos Específicos	27
3. CAUSUÍSTICAS E MÉTODOS	28
3.1 Local do estudo	28
3.2 Tipo e Período do estudo	28
3.3 Serviço de Controle de Infecção Hospitalar	29
3.4 Serviço de Farmácia	30
3.5 Unidades Avaliadas	31
3.6 Consumo dos Antimicrobianos	32
3.7 Antimicrobianos Selecionados	32
3.8 Análise do consumo em gramas	33
3.9 Análise do Consumo em Dose Diária Definida (DDD)	33
3.10 Custos Financeiros	35
3.11 Análise Estatística	36
4. RESULTADOS	37
4.1. Análise do Número de Pacientes-Dia do Hospital Universitário do Oeste do Paraná de 1999 a 2004	37
4.2. Consumo dos Antimicrobianos em Dose Diária Definida	38
4.2.1. Análise da Evolução Temporal do Consumo dos Antimicrobianos em DDD /100 pacientes-dia	40
4.3. Análise do Consumo de Antimicrobianos por Unidades de Internação no período de 1999 a 2004	50

4.4.	Análise Financeira	56
4.4.1.	Análise do Impacto Financeiro com o consumo dos Antimicrobianos no HUOP no período de 1999 a 2004	56
5.	DISCUSSÃO	58
6.	CONCLUSÕES	78
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

1 INTRODUÇÃO

O século XXI nos traz um novo cenário a ser observado na medicina em consequência do grande avanço tecnológico e científico. O reconhecimento cada vez maior de novos agentes infecciosos e o ressurgimento de infecções, que até pouco tempo estavam presumivelmente controladas, também caracterizam esta nova fase. Contudo, acrescenta-se a estes problemas cada vez maiores, o crescente número de agentes infecciosos resistentes a uma série de drogas antimicrobianas, consequência de um processo de seleção gerado pelo uso desenfreado e inadequado de antimicrobianos com espectro de ação cada vez maior (RODRIGUES et al., 1997).

O uso abusivo de antimicrobianos em nosso meio tem sido associado ao aparecimento da multirresistência bacteriana, pois o seu uso exagerado e sem critérios é realizado dentro e fora do ambiente hospitalar, trazendo como principais consequências o aumento das infecções hospitalares, da frequência e do tempo de hospitalização, e das morbi-mortalidade associadas a essas infecções, além da elevação dos custos com o seu tratamento (FERNANDES, FERNANDES e RIBEIRO FILHO, 2000).

A era moderna da terapia antimicrobiana iniciou-se com a utilização clínica da sulfonamida, em 1936. Sua utilização como agente quimioterápico teve uma importância considerável para a medicina, pois seu uso reduziu os índices de morbidade e mortalidade das doenças infecciosas (CHAMBERS e SANDE, 1996; COUTO et al., 2003). A “idade de ouro” dos antibióticos principiou com a produção da penicilina, em 1941, quando este composto foi produzido em escala industrial e

tornou-se disponível pela primeira vez para estudos clínicos ilimitados (CHAMBERS e SANDE,1996).

Antimicrobianos são substâncias que provocam morte ou inibição do crescimento de microrganismos. Podem ser produzidos por bactérias, fungos ou serem parcial ou totalmente sintetizados em laboratórios. Dentre o arsenal terapêutico moderno estão entre os mais utilizados, tanto ambulatorialmente como em ambientes hospitalares. Além do uso em humanos, estes medicamentos são utilizados com frequência e muitas vezes sem critérios microbiologicamente definidos na criação de animais, plantas e peixes, acelerando deste modo o processo de desenvolvimento de resistência microbiana (MACHADO e BARROS, 2003).

A ação antimicrobiana acontece a partir da ligação da droga antimicrobiana a um sítio-alvo no microrganismo, interrompendo uma função essencial. Para exercer esta ação, o antimicrobiano deve atingir concentração ideal no local de infecção, ser capaz de atravessar a parede celular e apresentar afinidade pelo sítio de ligação no interior do microrganismo ou na própria parede celular e permanecer um tempo suficiente para exercer seu efeito inibitório (CHAMBERS e SANDE, 1996).

A terapia antimicrobiana é a parte mais complexa da medicina. Este fato deve-se ao grande número de antimicrobianos disponível e a variedade de microrganismos que causam infecções no homem, particularmente naqueles admitidos no ambiente hospitalar, e da impossibilidade de prever a sensibilidade destes microrganismos aos antimicrobianos (SANTOS et al., 2003). Mais da metade dos antimicrobianos disponíveis é utilizada no ambiente hospitalar, sendo

que um terço dos pacientes recebe este tipo de tratamento farmacológico (NÁJERA et al., 2003).

As bactérias hospitalares têm características peculiares que viabilizam sua permanência e disseminação no ambiente hospitalar. Essas resistem à ação de muitos antimicrobianos, de alguns degermantes e anti-sépticos; são facilmente veiculadas pelas mãos ou meios líquidos; possuem maior resistência à dessecação (*Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii*) ou sobrevivem em meios pobres de nutrientes (*Pseudomonas aeruginosa*); agem como oportunistas, estando bem adaptadas para colonizar muitos pacientes ou portadores, favorecendo o surgimento das infecções (FERNANDES, FERNANDES e RIBEIRO FILHO, 2000).

Conseqüentemente, a notável capacidade dos patógenos bacterianos de persistirem dentro do ambiente hospitalar, apesar dos novos avanços na terapia, continua a apresentar um desafio permanente às medidas de controle de infecções hospitalares.

A resistência bacteriana a antimicrobianos ocorre devido a inúmeros mecanismos complexos e ainda não completamente entendidos, por inativação enzimática, alteração do sítio de ação do antimicrobiano ou alteração do transporte do antimicrobiano através do invólucro bacteriano (BARTH et al., 2003). Os microrganismos têm a capacidade de adaptar-se a pressões ambientais através de uma variedade de mecanismos eficazes, e sua resposta à pressão dos antimicrobianos não é uma exceção. Uma conseqüência inevitável da utilização de agentes antimicrobianos é a seleção de microrganismos resistentes. A prescrição excessiva e sem critérios de antimicrobianos faz com que os mecanismos de

resistência se tornem cada vez mais difíceis de controlar proporcionando um aumento significativo da prevalência de patógenos resistentes a múltiplos fármacos (CHAMBERS e SANDE, 1996).

A década de 50 foi marcada pela resistência de *S. aureus* à penicilina, mediada pela produção de enzimas capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico. Com a introdução de novos antimicrobianos na década de 60, as infecções hospitalares por *S. aureus* diminuíram, embora também se atribua a uma perda de um fator de resistência desta cepa epidêmica (WEY, MEDEIROS e PIGNATARI, 1996).

Na década de 70, surgiram os *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) e os bacilos gram-negativos (BGN) resistentes aos aminoglicosídeos. Nos anos 80 e início dos anos 90, emergiram as enterobactérias produtoras de betalactamases inativadoras de cefalosporinas de segunda e terceira gerações, e os cocos gram-positivos vancomicina resistentes. Atualmente, vive-se a era dos *S. aureus* multirresistentes, das pseudomonáceas resistentes aos monobactâmicos, quinolonas e cefalosporinas de terceira e quarta gerações e dos enterococos vancomicina resistentes (COUTO et al., 2003; WEY et al., 1996).

Os dados do “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) têm confirmado o aumento da resistência aos antimicrobianos de amplo espectro mais comumente utilizados, incluindo as cefalosporinas de terceira geração, carbapenens, quinolonas e vancomicina. Entre os microrganismos, encontram-se principalmente os BGN (*Escherichia coli*, *P. aeruginosa*) e os cocos gram positivos (enterococos resistentes a vancomicina – VRE e *S. aureus* resistentes a meticilina – MRSA) (MURTHY, 2001; WEISNTEIN, 2001).

A emergência dos enterococos resistentes a múltiplos antimicrobianos nas duas décadas passadas, incluindo cepas resistentes a vancomicina, cefalosporinas, betalactâmicos e aminoglicosídeos têm sido reconhecida como de suma importância nas infecções hospitalares, principalmente em infecções do trato urinário associadas a procedimentos invasivos, infecções da corrente sangüínea e endocardites, dentre outras (MAROTHI et al., 2005).

Andrade et al. (2003) em estudo realizado no período de 1997 a 2001 em seis países da América Latina (Brasil, com 48,3% e Argentina, com 24,8%, foram os países com a maioria de amostras isoladas) participantes do programa mundial de vigilância de resistência aos antimicrobianos - SENTRY, verificaram que em 1894 amostras de *P. aeruginosa* analisadas houve decréscimo constante de suscetibilidade aos 12 antimicrobianos testados, variando entre um máximo de 83% a meropenem em 1997 a um mínimo de 41,3% a aztreonam em 2001.

Um dos graves problemas que atingem os hospitais brasileiros, principalmente os universitários, é a emergência dos microrganismos multiresistentes. Em 1986, mais de 50% das cepas de *S. aureus* isoladas em pacientes em hospitais da cidade de São Paulo eram resistentes à oxacilina. Também foi observado o aumento da incidência das infecções por *Acinetobacter calcoaceticus* e *P. aeruginosa* resistentes às cefalosporinas, aos carbapenens, às quinolonas e aos aminoglicosídeos (PANNUTI e GRINBAUM, 1995).

Segundo Prade et al. (1995), em estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares, 138 agentes bacterianos foram isolados em 1340 casos de infecção hospitalar. Os principais microrganismos identificados foram: *Pseudomonas* spp (19,6%), *Klebsiella* spp (18,1%), *S. aureus* (18,1%), *E. coli*

(7,9%), estafilococos coagulase negativo (7,2%), *Streptococcus* spp (5,8%) e outros agentes (23,2%).

Em um estudo do SENTRY realizado em 11 hospitais brasileiros (1997-1998) foram isolados 10 espécimes bacterianos das 525 amostras obtidas de pacientes com pneumonia hospitalar com *P. aeruginosa* (30,1%), *S. aureus* (19,6%), *Acinetobacter* spp (13,0%), *Klebsiella* spp (9,5%) e *Enterobacter* spp (8,4%), representando mais de 80% de toda a amostragem (SADER et al., 2001).

A infecção hospitalar é um dos principais problemas da qualidade da assistência médica, por sua importância econômica para as instituições hospitalares e por seus índices significativos de letalidade. Além da importância dos custos diretos, há também os indiretos que muitas vezes são difíceis de serem avaliados do ponto de vista econômico, como os distúrbios provocados pela dor, mal estar, isolamento e todo sofrimento experimentado pelos pacientes (FERNANDES, FERNANDES e RIBEIRO FILHO, 2000).

Portanto, as infecções hospitalares têm relevante importância humana, social e econômica, correlacionando-se à morbidade e mortalidade em geral, sendo na atualidade um dos maiores problemas da saúde pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998). O Ministério da Saúde elaborou um projeto de estudo, denominado "Estudo Brasileiro da Magnitude das Infecções Hospitalares e Avaliação da Qualidade das Ações de Controle de Infecção Hospitalar", que foi realizado entre maio e agosto de 1994. Foram avaliados 8.624 pacientes com mais de 24 horas de internação, cujo tempo médio de permanência foi 11,8 dias. O número de pacientes com infecção hospitalar encontrado foi 1.129, com taxa de pacientes com infecção hospitalar de 13,0% e a taxa de infecção hospitalar de

15,5%. Os maiores índices de pacientes com infecção foram obtidos nos hospitais públicos, 18,4%, e os menores nos hospitais privados sem fins lucrativos, 10,0%. Essa diferença se dá em parte porque os hospitais públicos normalmente atendem casos de maior complexidade, enquanto que os privados são responsáveis por casos mais seletivos (ANVISA, 2003).

Vários fatores favorecem o aumento das infecções hospitalares bem como a resistência a antimicrobianos no ambiente hospitalar. Alguns estão relacionados ao paciente, tais como o aumento da população de doentes com maior gravidade e imunodeprimidos. O desenvolvimento de procedimentos invasivos tem resultado em novos sítios e tipos de infecções hospitalares. Outros fatores incluem o aumento da pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos e a baixa aderência dos profissionais de saúde às medidas de controle das infecções hospitalares (MURTHY, 2001).

O programa MYSTIC – “Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection” é um programa global, anual e de estudo de vigilância multicêntrico que compara a efetividade dos agentes antimicrobianos de amplo espectro em centros usuários de carbapenem. A terceira edição do MYSTIC no Brasil durante o ano de 2002, mostrou que *P. aeruginosa* foi o microrganismo mais freqüentemente isolado (n= 166; 33%). Foram obtidos também 86 isolados de *A. baumannii* (17,1%), 61 de *Klebsiela pneumoniae* (12,1%), 53 de *E. coli* (10,5%) e 40 de *Enterobacter cloacae* (7,9%) de pacientes hospitalizados em sete Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) em quatro centros médicos brasileiros (São Paulo, Florianópolis, Rio de Janeiro e Brasília). Nos resultados encontrados, 503 BGN foram responsáveis pelas infecções hospitalares, sendo que 39,2% foram

responsáveis por infecções em corrente sanguínea, 25,7% por infecções do trato respiratório e 16,7% por infecções do trato urinário (MENDES et al., 2005). Shankar et al. (2003) analisando o consumo de antimicrobianos padronizados em uma UTI de um hospital de ensino no Nepal no período de Junho de 2000 à Junho de 2001, verificaram que dos 297 pacientes que foram internados na UTI, 149 (50,2%) receberam um ou mais antimicrobianos, sendo que somente em 37 pacientes (24,8%) foi realizado exame de cultura bacteriológica.

O desenvolvimento de resistência bacteriana é fenômeno biológico natural que se seguiu a introdução de agentes antimicrobianos na prática clínica. O uso desmedido e irracional desses agentes tem contribuído para o aumento de resistência. Em um estudo de coorte realizado em 271 pacientes e com seguimento de 3810 dias, verificou-se que a resistência de *P. aeruginosa* foi de 10% em relação ao imipenem, piperacilina, ciprofloxacino e ceftazidima, mostrando um restrito arsenal terapêutico para sua erradicação, sendo o imipenem o que apresentou maior risco de resistência e a ceftazidima o menor (CARMELI et al., 1999).

O “MYSTIC Program Brazil 2002”, cujo objetivo foi avaliar o padrão de sensibilidade de algumas bactérias causadoras de infecção hospitalar obteve como resultados que *P. aeruginosa* apresentou índice de sensibilidade de 67,5% para piperacilina/tazobactam, 59,8% para meropenem, 57,3% para imipenem, 55,4% para cefepime e 53,6% para ciprofloxacino. Ceftazidima, gentamicina e tobramicina apresentaram índices de sensibilidade menores que 50%. Os isolados de *A. baumannii* apresentaram índice de susceptibilidade de 89,5% para meropenem 88,4% para imipenem e 74,4% para tobramicina. Todos os isolados

de *Klebsiella pneumoniae* foram suscetíveis ao imipenem e meropenem, 86,9% apresentaram susceptibilidade a piperacilina/tazobactam e 72,1% ao ciprofloxacino. Os isolados de *E. coli*. foram suscetíveis para imipenem e meropenem (100%), piperacilina/tazobactam (98,1%) e ciprofloxacino (75,5%) (MENDES et al., 2005).

Um outro estudo verificou o declínio da suscetibilidade de *P. aeruginosa* a antimicrobianos anti-pseudomonas, em um período de cinco anos (1997-2001), sendo que os carbapenens meropenem (susceptibilidade de 83,0% em 1997 e 64,4% em 2001) e imipenem (77,1% em 1997 e 62,2% em 2001) foram os que mais apresentaram susceptibilidade (ANDRADE et al., 2003). Pode-se observar que com o passar dos anos, a seleção dos antimicrobianos está cada vez mais difícil, fazendo com que se utilizem drogas mais potentes farmacologicamente para os microrganismos multirresistentes, elevando o custo com o tratamento quimioterápico para a instituição hospitalar.

Com todas as mudanças no perfil de resistência dos microrganismos, se faz necessário que antimicrobianos cada vez mais potentes sejam utilizados, gerando um ciclo vicioso, além de outros problemas como o aumento do custo e do tempo das internações hospitalares.

A contribuição do laboratório de microbiologia é de grande importância para o controle das infecções hospitalares e não se restringe ao diagnóstico e orientação terapêutica das infecções hospitalares, mas serve como um suporte importante para a investigação epidemiológica e prevenção dos surtos de infecção hospitalar (FERNANDES, FERNANDES e RIBEIRO FILHO, 2000; MARÇAL, 2003). A informação dos resultados dos testes de suscetibilidade pode ser

decisiva para o sucesso terapêutico.

Seja qual for o método de produção de dados adotados pelo sistema de vigilância epidemiológica de infecção hospitalar, o laboratório de microbiologia constitui uma parte relevante no que diz respeito à notificação e ao ponto de partida para investigações especiais.

As informações normalmente fornecidas pelo laboratório de microbiologia, tais como identificação em nível de espécie, padrão de sensibilidade a antimicrobianos (antibiograma) e biotipo, podem ser suficientes para estabelecer uma relação entre diferentes amostras em alguns casos (FERNANDES, FERNANDES e RIBEIRO FILHO, 2000).

Além do laboratório, o SCIH também tem um papel importante no hospital, fornecendo indicadores epidemiológicos que são de grande utilidade, não apenas na prática clínica e na orientação da terapêutica antimicrobiana, como também para adoção de uma política voltada para a racionalização do uso de antimicrobianos no hospital, visando diminuir os custos financeiros atribuídos a estes medicamentos. O conjunto de indicadores epidemiológicos compreende: taxa de infecção hospitalar; taxa de pacientes com infecção hospitalar; distribuição percentual das infecções hospitalares por localização topográfica no paciente; taxa de infecção hospitalar por procedimentos; frequência das infecções hospitalares por microrganismos ou etiologia; coeficiente de sensibilidade aos antimicrobianos; indicadores e frequência de uso de antimicrobianos (profilático e terapêutico) e taxa de letalidade associada à infecção hospitalar (MINISTÉRIO da SAÚDE, 1998).

Uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso de

medicamentos está relacionada com a terapia antimicrobiana. Nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados na monitorização de ações sobre o uso racional de medicamentos, sendo também limitados os dados sobre o uso daqueles agentes em nível hospitalar (CASTRO et al., 2002).

Alguns hospitais possuem programa de educação e de discussão, com mudanças significativas na rotina de prescrição de antimicrobianos, tornando-a mais racional, porém ainda representam muito pouco em relação ao total de hospitais nacionais e ao total de antimicrobianos prescritos para pacientes não internados (FERNANDES, FERNANDES e RIBEIRO FILHO, 2000).

O controle de antimicrobianos em hospitais pressupõe o conhecimento da situação do consumo destes medicamentos. A análise farmaco-epidemiológica utiliza-se de princípios para quantificar o uso atual do medicamento selecionado, traçar o perfil de uso em relação ao tempo, avaliar se os hábitos de utilização estão de acordo com o estado atual dos conhecimentos da farmacoterapia, identificar as possíveis razões que contribuem para as oscilações do consumo e subsidiar a implementação de medidas que favoreçam a utilização adequada dos medicamentos (LEE e BERGMAN, 1994).

No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, do total dos doentes internados no ano de 1974, 41,4% fizeram uso de antimicrobianos (VASCONCELOS, 1976). No Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro para 42% dos pacientes internados no período de agosto a outubro de 1979, foi prescrito pelo menos um antimicrobiano, e em somente 17,2% daqueles utilizados com propósito terapêutico tinham comprovação do agente etiológico (MARANGONI, 1989). A taxa de utilização de antimicrobianos em um

hospital de Uberlândia, em 1984 e 1985 foi de 41,9%, sendo que 25% dos pacientes submetidos a cirurgia limpa utilizaram antibioticoprofilaxia (HUEI et al., 1984 e 1985). Em estudo realizado em 1988 no Hospital Universitário do Norte do Paraná, evidenciou-se que a taxa geral de uso de antimicrobianos foi de 46% dos pacientes internados, e na análise de custos verificou-se que poderia haver uma redução de cerca de cinco vezes somente se o tempo de utilização do antimicrobiano para profilaxia cirúrgica fosse reduzido para 24 horas (PAULI et al., 1990).

Os antimicrobianos podem representar 30% dos gastos da farmácia de um hospital (JOHN e FISHMAN, 1997). Segundo diversos estudos, mais de 50% das prescrições de antimicrobianos no ambiente hospitalar são inapropriadas (MARR et al., 1988). Deste modo, o custo econômico desnecessário e os prejuízos causados aos pacientes com prescrições inapropriadas de antimicrobianos têm uma repercussão epidemiológica importante que favorece a seleção de cepas de bactérias resistentes e superinfecção por microrganismos multirresistentes que são mais difíceis de tratar (GOULD, 2002).

Oliveira e Branchini (1995) analisaram a utilização de antimicrobianos em um hospital paulista de pequeno porte e observaram um grande percentual de utilização inadequada de antimicrobianos de largo espectro, com efeitos significativos nos custos hospitalares e enfatizaram a importância das atividades de controle de antimicrobianos para melhor direcionamento dos gastos hospitalares.

Em um outro estudo realizado no Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina no período de 1989 a 1994, analisando apenas os antimicrobianos de

uso restrito (cefalosporina de segunda e terceira gerações, quinolonas, vancomicina, carbapenem, fluconazol, aciclovir e metronidazol endovenoso), observou-se 16% de uso inadequado destes medicamentos (PEREIRA e CORREA, 1996).

No Hospital Universitário 12 de Outubro localizado no sul de Madrid, foi realizado um estudo em 2002 e 2003 sobre a implantação de um programa de controle não impositivo denominado “Programa de Assessoria e Controle de Tratamento com Antibióticos” - PACTA, no qual a farmácia hospitalar fornecia o consumo diário de antimicrobianos dispensado pelo sistema de distribuição por dose unitária, utilizando o critério de consumo de antimicrobianos por Dose Diária Definida (DDD). Neste estudo foram avaliadas as recomendações feitas pelo médico do programa PACTA, nas quais as prescrições médicas que tinham antimicrobianos em seus tratamentos eram revisadas e aquelas que continham recomendações deveriam ser cumpridas em 48hs, após este período estas eram tabuladas em uma base de dados informatizada. Observou-se uma queda no uso de antimicrobianos frente a infecções por *Pseudomonas* sp de 16% na quantidade de DDD/100 pacientes-dia no uso de carbapenens (imipenem e meropenem), 24% no uso de cefalosporinas (ceftazidima e cefepime) e 36% no consumo de piperacilina/tazobactam. Estas reduções foram observadas principalmente nas restrições feitas em pacientes que adquiriram infecções na comunidade. Verificou-se também a redução de 37% na prescrição de glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina), utilizados em infecções causadas por cocos gram positivos resistentes, especialmente por MRSA (LÓPEZ-MEDRANO et al., 2005).

Segundo Paladino (2003), hoje as políticas de antimicrobianos visam

basicamente o controle dos custos e da resistência microbiana. Entretanto, implantá-las sem aderência da equipe de saúde ou sem o respaldo de uma criteriosa análise da literatura médica pode, ao contrário, elevar as despesas e selecionar cepas resistentes.

Além dos aspectos técnicos ligados ao uso de antimicrobianos, outro fator que merece destaque é que estes medicamentos são parte significativa do arsenal terapêutico dos hospitais. Aproximadamente 20% a 40% dos pacientes hospitalizados recebem antimicrobianos, ressaltando que 50% ou mais deste uso são inadequados. O aspecto econômico deve ser analisado, pois possui importância gerencial para a farmácia hospitalar devido a sua participação expressiva nos gastos com medicamentos, sendo que representam de 15% a 50% dos gastos da farmácia hospitalar (ENA, 1997).

O uso irracional de antimicrobianos traz conseqüências não somente a nível gerencial de custos com medicamentos, mas também problemas relacionados com o aumento da resistência dos microrganismos, maior risco de efeitos colaterais e do "mascaramento" de doenças infecciosas, levando a aumento no tempo de hospitalização (GOULD, 2002).

Os fatores que predisõem o uso inadequado de antimicrobianos podem decorrer do desconhecimento da terapêutica, do desejo do médico em oferecer melhor tratamento a seus pacientes com as drogas de últimas gerações, do falso conceito de que altas doses e tratamento prolongado seriam mais eficazes, do uso de múltiplos antimicrobianos para tratar microrganismos improváveis, da deficiência na interpretação de exames e dados laboratoriais, além da grande pressão da indústria farmacêutica (COUTO, PEDROSA e NOGUEIRA, 2003).

A farmácia hospitalar é o ponto focal para o acesso, distribuição e o controle dos medicamentos utilizados em um hospital. É também a principal fonte para informações referentes ao uso racional de medicamentos (RODRIGUES et al., 1997).

A participação do farmacêutico nas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIHs) é importante não somente pelo aspecto técnico. A Portaria MS 2616/1998 define o farmacêutico como membro consultor ou executor da CCIH, que determina atividades importantes como promover o uso racional de antimicrobianos, germicidas e materiais médico-hospitalares; definir em conjunto com a Comissão de Farmácia e Terapêutica, políticas de utilização de antimicrobianos, germicidas e materiais médico-hospitalares e cooperar com o setor de treinamento ou responsabilizar-se pelo treinamento de funcionários e profissionais no que diz respeito ao controle das infecções hospitalares (GOMES e REIS, 2000).

Para quantificar o uso de medicamentos pode-se utilizar uma medida técnica denominada de Dose Diária Definida (DDD) recomendada pela OMS, que auxilia na determinação do consumo real destes medicamentos por unidade de internação, permitindo estabelecer o perfil de utilização destes fármacos, subsidiando a CCIH/SCIH na revisão da política de antimicrobianos existente, estabelecendo assim medidas que possam ser eficazes para evitar o uso irracional destes medicamentos (MARIN, 2003).

Segundo Laporte e Tognoni (1993), a DDD é uma unidade que difere para cada fármaco, baseando-se na dose média diária suposta do fármaco utilizado na sua principal indicação, mas existem algumas limitações que devem ser levadas

em consideração como a grande variabilidade na dose prescrita e ou tomada; um mesmo fármaco pode ter mais de uma indicação, com doses diferentes em cada uma; a dose diária definida não equivale necessariamente à dose média prescrita e consumida; o denominador, às vezes não é necessariamente toda a população. Deste modo, na interpretação dos resultados deve ser considerada a limitação de que a DDD não necessariamente representa a dose média prescrita ou a dose média ingerida. A grande vantagem desta medida é permitir estudos comparativos intra e interinstitucionais, em distintos períodos de tempo, independente de variações de preço e no conteúdo ponderal das especialidades farmacêuticas.

Um estudo realizado em hospital universitário em Porto Alegre no período de 1990 a 1996, verificou que o consumo de antimicrobianos aumentou com o correr dos anos, passando de 83,8 DDD por 100 leitos-dia, em 1990, a 124,58 DDD por 100 leitos-dia em 1996. O grupo de medicamentos mais utilizado foi de penicilinas (39,6%), seguido por cefalosporinas (15,0%), aminoglicosídeos (14,4%), sulfonamidas (12,8%), glicopeptídeos (3,6%) e lincosamida (3,1%). Estes grupos foram responsáveis por cerca de 90% do consumo (CASTRO, PILGER, FERREIRA e KOPITKE, 2002).

Estudo realizado no Hospital São Paulo por Hidalgo (2003) no período de 1991 a 2001 mostrou que a análise em conjunto de 14 antimicrobianos não apresentou resultado significativo no consumo em DDD por 100 pacientes-dia no período estudado. Neste estudo, ceftriaxona, clindamicina, ciprofloxacino, amicacina e vancomicina foram os antimicrobianos mais utilizados. Com relação aos custos dos antimicrobianos analisados, houve uma redução de 18% neste período.

Temponi et al. (2005) analisando o uso dos principais antimicrobianos prescritos em um centro de terapia intensiva em Belo Horizonte, no período de julho de 2001 a dezembro de 2004, verificaram que do total de antimicrobianos utilizados para terapêutica (3408), as principais drogas utilizadas foram amicacina (3%), ampicilina/sulbactam (4%), cefepime (4%), ceftazidima (5%), ciprofloxacino (10%), imipenem (14%), vancomicina (14%) e polimixina (5%) que apresentou um aumento de 124 vezes. Este estudo verificou que o aumento do uso de antimicrobianos de amplo espectro com tendência a redução daqueles de menor espectro demonstra o aumento da resistência dos germes multirresistentes neste serviço.

Através deste método de estudo, pode-se analisar ao longo dos anos o consumo destas drogas; o que pode determinar a evolução dos modelos de prescrição, e também ser comparado com outras instituições distintas. Os resultados poderão fornecer subsídios para avaliar o efeito de uma intervenção proposta para mudanças na prática de prescrição.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil de consumo dos antimicrobianos do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) no período de 1999 a 2004.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o consumo em Dose Diária Definida (DDD) dos antimicrobianos utilizados por todo o hospital e em algumas unidades de internação no período de 1999 a 2004.

- Analisar os gastos reais com o consumo de antimicrobianos no HUOP no período de 1999 a 2004.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no HUOP, hospital de ensino da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE.

Esse hospital está localizado na cidade de Cascavel, e presta assistência médica à população local e dos municípios do Oeste do Paraná. Possui aproximadamente 150 leitos, distribuídos em unidades de internação de diversas especialidades como clínica geral, clínica médica, cirúrgica, pediátrica, ginecológica e obstétrica, oncológica, ortopedia, neurologia, unidade de terapia intensiva pediátrica, berçário, unidade de terapia intensiva (clínica e cirúrgica), pronto socorro, unidade de atendimento temporário, centro cirúrgico e obstétrico e ambulatório. Tem caráter público com atendimento exclusivo pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

3.2 TIPO E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi retrospectivo, sendo analisados os dados do hospital no período de Janeiro de 1999 à Dezembro de 2004, totalizando assim seis anos de amostragem.

3.3 SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do HUOP é composto por uma enfermeira, uma técnica de enfermagem e uma médica infectologista. A vigilância epidemiológica é realizada através de busca ativa. O controle dos agentes antimicrobianos é realizado através de uma ficha de liberação de antimicrobianos de uso restrito.

Os antimicrobianos controlados pela farmácia e SCIH foram separados em três níveis, A, B e C; sendo os do nível B, os que necessitam da coleta de material para cultura e antibiograma quando pertinente; e os de nível C, os que necessitam de avaliação do SCIH (médico infectologista) no prazo de 48 – 72 h.

Os antimicrobianos que compõem o nível B são: amicacina (100 mg e 500mg), cefotaxima (1g), ceftriaxona (1g) e clindamicina (600mg). Os de nível C são: ceftazidima (1g), ciprofloxacino (200mg), imipenen/cilastina (500mg) e vancomicina (500mg). Estes foram os antimicrobianos selecionados para esse estudo, além da oxacilina, escolhida pela frequência de uso e por sua importância na preservação da vancomicina no tratamento de infecções por estafilococos MRSA/ORSA.

Para a utilização destes antimicrobianos é necessário que o médico assistente prescreva o antimicrobiano em uma ficha de liberação, colocando todas as informações do paciente como diagnóstico, estado fisiopatológico, características da infecção, selecione o antibiótico e justifique seu uso e o tempo de tratamento. Após o preenchimento desta ficha e encaminhamento para a farmácia do hospital, o farmacêutico irá conferir todas as informações necessárias

para a liberação do medicamento. Se o antimicrobiano solicitado for do nível B a farmácia fará a liberação até o vencimento da justificativa, caso o medicamento seja do nível C, a farmácia irá liberá-lo num período de 48-72 horas para avaliação do SCIH (médico infectologista), que após a avaliação emitirá um parecer favorável ou não ao uso do antimicrobiano solicitado, que posteriormente será liberado pela farmácia.

3.4 SERVIÇO DE FARMÁCIA HOSPITALAR

O Serviço de Farmácia do HUOP está subdivido em farmácia central, farmácia satélite do centro cirúrgico e farmácia satélite do pronto socorro, dispondo em seu quadro funcional de apenas duas farmacêuticas hospitalares e 28 auxiliares de farmácia. O serviço de farmácia funciona 24 h atendendo todas as unidades de internação hospitalar ininterruptamente. Para realização do controle de estoque, utiliza-se um programa informatizado de gerenciamento hospitalar denominado de SGH. Este sistema abrange todo o gerenciamento e controle de estoque de todos os materiais utilizados no hospital e principalmente materiais médico-hospitalares e medicamentos. A prescrição médica é feita em duas vias carbonadas sendo que a segunda via é encaminhada para a farmácia para realizar a dispensação dos medicamentos. No caso dos antimicrobianos de uso restrito nível B e C, além da prescrição médica é necessário a ficha de liberação de antimicrobianos de uso restrito.

Todos os medicamentos e materiais médico-hospitalares que são utilizados pelos pacientes são dispensados pela farmácia e seu controle de estoque é

gerenciado pelo SGH. No final de cada mês é gerado um relatório de consumo dos medicamentos em geral e dos antimicrobianos. Neste relatório de consumo temos todos os dados referentes ao consumo dos medicamentos como o tipo de medicamento e dosagem, quantidade consumida em frascos, quantidade em estoque, valor de preço consumido (preço médio, custo ou venda) e a quantidade em estoque. Este relatório pode ser gerado mês a mês ou anual, por setores individualizados ou para utilização pelo hospital como um todo.

3.5 UNIDADES AVALIADAS

Como existem separações das especialidades em enfermarias específicas, algumas delas foram agrupadas para o estudo e outras estudadas isoladamente. Desta forma, as unidades de clínica médica, unidade de atendimento temporário e clínica geral foram agrupadas e denominadas de Clínica Médica, isto foi possível devido às características semelhantes dos pacientes que estão internados nestas unidades para tratamentos clínicos diversos. Denominamos de Obstetrícia o agrupamento das clínicas ginecológica e obstétrica e do centro obstétrico, pois os pacientes ginecológicos ficam internados nestes setores tanto para procedimentos cirúrgicos ginecológicos e obstétricos, como para tratamentos clínicos.

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a Unidade de Quimioterapia e a Clínica Cirúrgica foram estudadas separadamente, por possuírem pacientes com características diferenciadas. Vale ressaltar que a Unidade de Quimioterapia é um setor terceirizado do HUOP, sendo seus pacientes oriundos de uma entidade filantrópica denominada de União Paranaense de Combate ao Câncer -

UOPECCAN que atende portadores de neoplasias. Na necessidade de atendimento hospitalar os pacientes utilizavam este setor dentro do hospital.

As unidades de clínica ortopédica e neurológica, pronto socorro e centro cirúrgico não foram incluídos no estudo por inconsistência dos dados relativos ao número de pacientes-dia e ao consumo de antimicrobianos. As unidades de pediatria (UTI neonatal, pediatria e berçário) também não foram incluídas no estudo, pois os valores de referência para a dose diária definida se restringem a pacientes adultos.

3.6 CONSUMO DOS ANTIMICROBIANOS

Foi estudado o consumo de antimicrobianos selecionados, prescritos para a população de pacientes adultos do HUOP, utilizando-se o conceito de dose diária definida (DDD) para normalizar as informações referentes ao consumo de antimicrobianos nas diferentes unidades do hospital e nos diferentes anos de estudo. Foram analisados os dados de consumo referentes ao hospital como um todo e também o consumo nas unidades específicas citadas anteriormente.

3.7 ANTIMICROBIANOS SELECIONADOS

Para esse estudo os antimicrobianos selecionados foram em sua maioria objeto de controle da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e outros que sabidamente apresentam grande consumo no hospital representando 40% do arsenal terapêutico disponível no HUOP. Desta forma foram avaliados os

consumos de:

**AMICACINA – CEFOTAXIMA – CEFTAZIDIMA – CEFTRIAXONA –
CIPROFLOXACINO – CLINDAMICINA – IMIPENEM/CILASTINA – OXACILINA -
VANCOMICINA**

3.8 ANÁLISE DO CONSUMO EM GRAMAS

As quantidades de frascos de cada droga utilizados pelos pacientes foram fornecidas pela farmácia do HUOP através de relatórios de consumo mensal do programa de gerenciamento hospitalar, tanto para o hospital como para cada unidade de internação selecionada. As quantidades fornecidas foram convertidas em gramas de cada antimicrobiano.

3.9 ANÁLISE DO CONSUMO EM DOSE DIÁRIA DEFINIDA (DDD)

A análise do consumo de antimicrobianos foi realizada utilizando-se o conceito de Dose Diária Definida (DDD), como unidade técnica de medida de forma a facilitar a comparação com outras instituições ou estudos.

Essa unidade de avaliação é usada pelo “Drug Utilization Research Group” órgão da Organização Mundial de Saúde, para converter dados sobre consumo de drogas de diferentes origens em unidades comparáveis, pois não depende de preços e preparações (SIMÕES, 2001)

A DDD é uma unidade que difere para cada fármaco, constituindo na dose

média diária suposta do fármaco quando utilizado para sua principal indicação em adultos em um período de 24 horas (CAPELLÃ & LAPORTE, 1994). Por isso foi excluído o consumo da pediatria, pois tal medida não é indicada para crianças, já que nessa população, a posologia é normalmente baseada no peso do paciente.

Os valores de DDD para cada antimicrobiano foram obtidos da tabela utilizada por MONNET et al (1999), conforme o quadro 1.

QUADRO 1: LISTA DOS ANTIMICROBIANOS COM SUAS RESPECTIVAS DDD

ANTIMICROBIANOS	DDD
AMICACINA	1,0 gr
CEFTRIAXONA	2,0 gr
CEFTAZIDIMA	4,0 gr
CEFOTAXIMA	6,0 gr
CIPROFLOXACINO	1,0 gr
CLINDAMICINA	1,8 gr
IMIPENEM/CILASTINA	2,0 gr
OXACILINA	2,0 gr
VANCOMICINA	2,0 gr

Com a DDD em gramas de cada antimicrobiano, foi calculada a quantidade de DDD por 100 pacientes-dia para cada mês do período de estudo, utilizando a seguinte fórmula (Lawton et al, 1999):

$$\text{DDD}/100 \text{ pacientes - dia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ DDD}}{\text{N}^\circ \text{ Pacientes - dia}} \times 100$$

Onde o número de pacientes-dia foi obtido da relação

$$\text{N}^\circ \text{ Pacientes - dia} = O \times N \times T, \quad \text{com:}$$

O = taxa de ocupação de leitos do serviço

N = número de leitos disponíveis

T = período de tempo em dias

Assim definida, a DDD por 100 pacientes-dia foi a unidade utilizada neste estudo para analisar o consumo dos antimicrobianos selecionados.

3.10 CUSTOS FINANCEIROS

Para avaliar os custos financeiros referentes ao consumo de antimicrobianos em gramas em todo hospital utilizamos o preço médio de compra contido no relatório de consumo de medicamentos do programa de controle de estoque da farmácia hospitalar.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A quantidade consumida de cada antimicrobiano analisado, em gramas, juntamente com o número de pacientes-dia foram armazenados em planilha eletrônica utilizando o programa Excel[®] 5.0, para calcular a DDD/100 pacientes-dia.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico Statistica[®] 4.5, para Windows[®]. A variação nas médias anuais das DDD/100 pacientes-dia, do número de pacientes-dia e do custo total dos antimicrobianos estudados foi analisada por análise de variância (ANOVA). A tendência da variação temporal das variáveis de interesse foi analisada por regressão linear. Adotou-se 5% como limiar de significância.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DO NÚMERO DE PACIENTES-DIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ NO PERÍODO DE 1999 A 2004

Na Tabela 1, estão apresentadas as médias dos números de pacientes-dia no período do estudo, internados no HUOP, com exceção aos leitos das unidades pediátricas.

Tabela 1: Número de Pacientes-dia atendidos e média anual do tempo de permanência no Hospital Universitário do Oeste do Paraná

Ano	Média de pacientes-dia/mês	Número de pacientes-dia/ano	Tempo de permanência (dias)
1999	2671	32052	4,67
2000	2741	32892	4,48
2001	2750	33000	4,70
2002	3341	40092	4,82
2003	3645	43740	4,76
2004	3502	42024	4,88
<i>p</i>		$\leq 0,0001$	0,5239

Durante este período, observou-se um aumento de aproximadamente 30% no volume de atendimentos ($p \leq 0,0001$). Porém, a média anual da taxa de permanência permaneceu estável no período estudado.

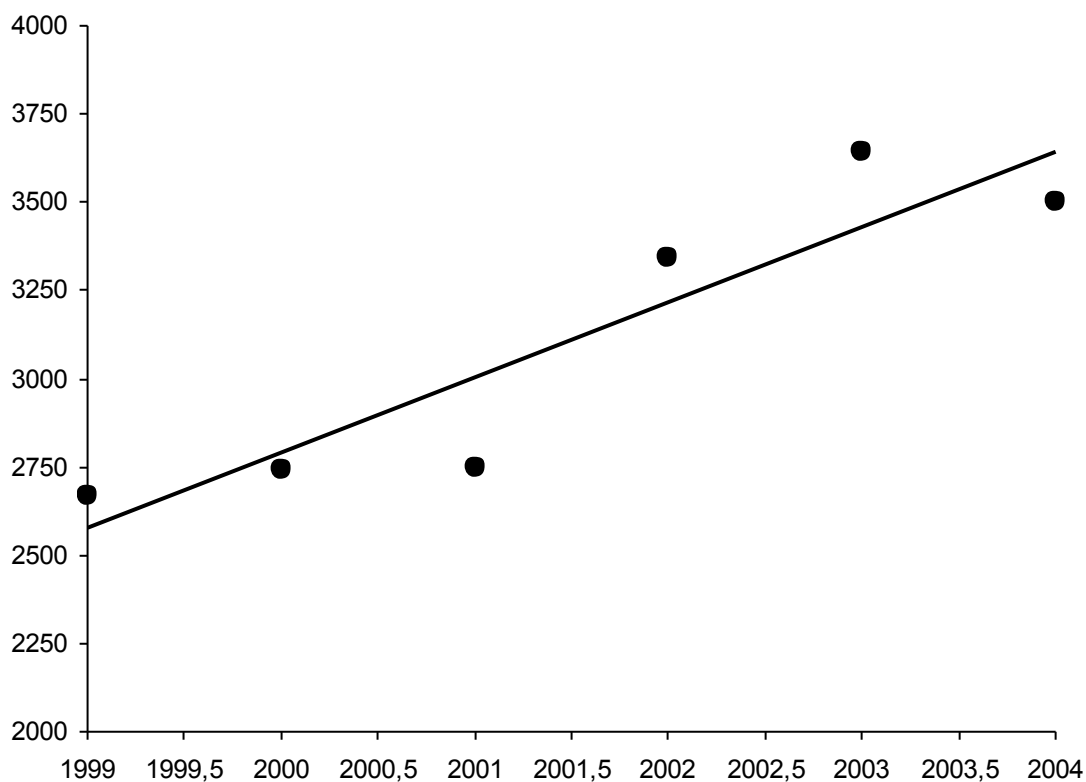


Figura 1: Regressão Linear da média mensal do número de pacientes-dia atendidos por ano no Hospital Universitário do Oeste do Paraná no período de 1999 a 2004. ($r^2 = 0,8349$; $p \leq 0,0001$).

O aumento no volume de atendimentos foi praticamente constante no período analisado, conforme mostra a figura 1.

4.2 CONSUMO DOS ANTIMICROBIANOS EM DOSE DIÁRIA DEFINIDA

Para quantificar o consumo geral dos antimicrobianos utilizados no HUOP foram calculadas as médias mensais da DDD/100 pacientes-dia de cada antimicrobiano selecionado no estudo. Esses dados podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2: Consumo médio mensal em DDD/100 pacientes-dia de antimicrobianos consumidos no HUOP no período de 1999 a 2004.

Antimicrobianos	1999	2000	2001	2002	2003	2004	p
Amicacina	3,45	4,88	8,98	6,85	6,28	6,63	0,0021
Cefotaxima	0,04	0,05	0,04	0,29	0,09	0,35	<i>0,1024</i>
Ceftazidima	-	-	0,18	0,33	1,19	1,35	0,0209
Ceftriaxona	2,57	3,15	5,20	6,23	7,27	8,32	≤0,0001
Ciprofloxacino	-	-	-	0,55	0,65	1,56	≤0,0001
Clindamicina	-	-	0,92	1,27	1,93	2,67	0,0041
Imipenem/Cilastina	0,32	0,37	0,57	0,43	0,51	1,26	≤0,0001
Oxacilina	2,27	1,39	1,94	3,96	1,99	1,44	0,0007
Vancomicina	0,56	0,53	1,42	0,62	0,93	1,50	0,0326
TOTAL	9,21	10,37	19,25	20,53	20,84	25,08	0,0436

Os antimicrobianos mais consumidos no HUOP no período deste estudo foram a amicacina e a ceftriaxona. Além disso, pode-se observar um aumento gradativo no consumo de vários antimicrobianos, como a ceftriaxona, a ceftazidima, a ciprofloxacina, a clindamicina e o imipenem (Tabela 2). No mesmo período, a amicacina mostrou aumento no consumo até o ano de 2001 onde foi verificada a maior DDD/100 pacientes-dia (8,98), mantendo uma estabilidade nos anos seguintes.

Em relação ao imipenem/cilastina, o maior consumo foi observado no ano de 2004, com uma média mensal de 1,26 DDD/100 pacientes-dia ($p \leq 0,0001$).

A oxacilina que no início do estudo estava entre os antimicrobianos mais utilizados, apresentou um consumo constante no período do estudo, com exceção do ano de 2002. Por outro lado, o consumo de cefotaxima se manteve constante, com um aumento no ano de 2002, porém não foi estatisticamente significativo ($p =$

0,1024).

A vancomicina manteve uma tendência de consumo constante nos anos de 1999, 2000 e 2002, entretanto pode-se observar um aumento importante na DDD/100 pacientes-dia nos anos de 2001, 2003 e 2004.

4.2.1. ANÁLISE DA EVOLUÇÃO TEMPORAL DO CONSUMO DOS ANTIMICROBIANOS EM DDD POR 100 PACIENTES-DIA

Para avaliar as variações do consumo dos antimicrobianos durante os 6 anos do estudo foi feita uma análise de regressão linear do consumo em DDD/100 pacientes-dia, de cada antimicrobiano selecionado.

Para a amicacina, observa-se inicialmente um aumento gradativo no seu uso, porém há um aumento diferencial de consumo no ano de 2001. Em 2003 e 2004 observa-se um retorno à tendência histórica de aumento anual do consumo da mesma, como pode ser observado na figura abaixo.

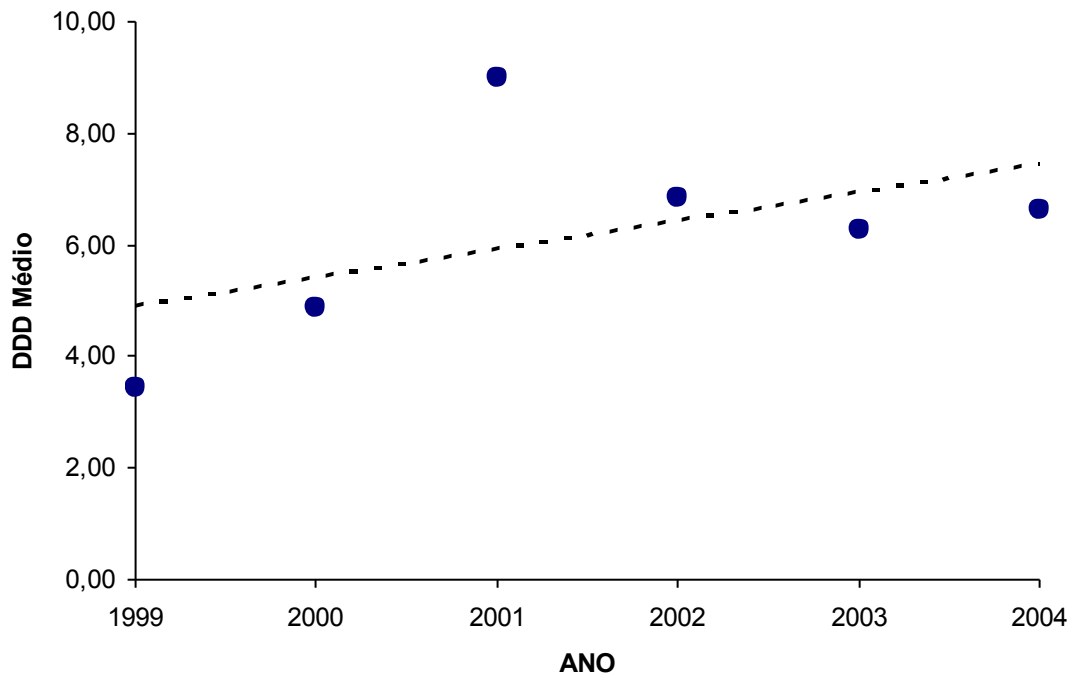


Figura 3: Evolução anual do consumo de Amicacina no HUOP ($r^2=0,2611$; $p \leq 0,0021$).

O consumo de cefotaxima em DDD/100 pacientes-dia mostrou comportamento irregular, com tendência a aumentar no período, porém sem significância estatística ($p=0,1024$), como mostra a figura 4.

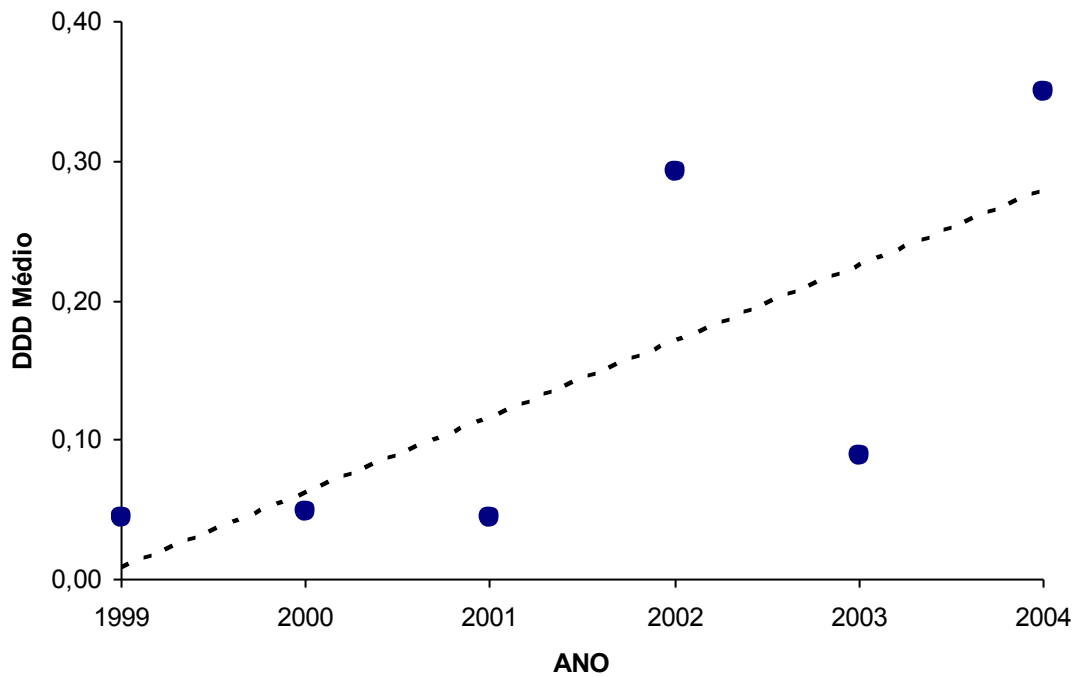


Figura 4: Evolução anual do consumo de Cefotaxima no HUOP ($r^2 = 0,5332$; $p = 0,1024$).

A ceftazidima foi introduzida para uso no HUOP em 2001, sendo observado uma elevação no consumo em DDD/100 pacientes-dia no período do estudo, como mostra a figura 5.

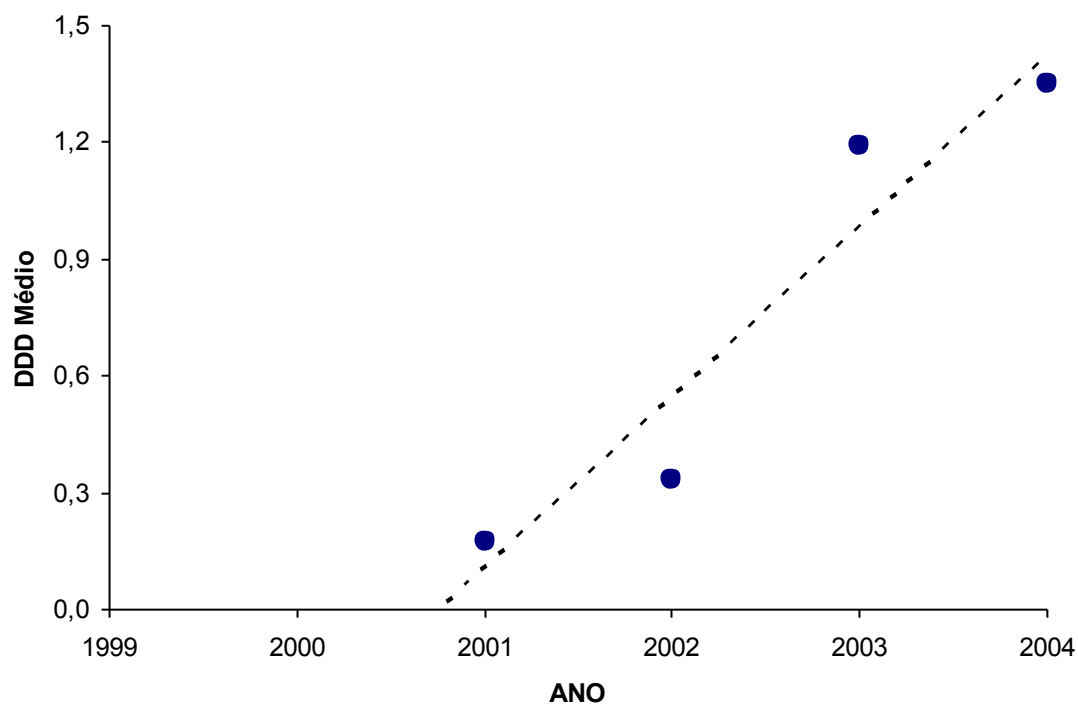


Figura 5: Evolução anual do consumo de Cefazidima no HUOP ($r^2 = 0,9074$; $p = 0,0209$).

A ceftriaxona está entre os antimicrobianos mais utilizados no HUOP, apresentando um consumo crescente e significativo ($p \leq 0,001$), com incremento praticamente constante ao longo do período estudado (figura 6).

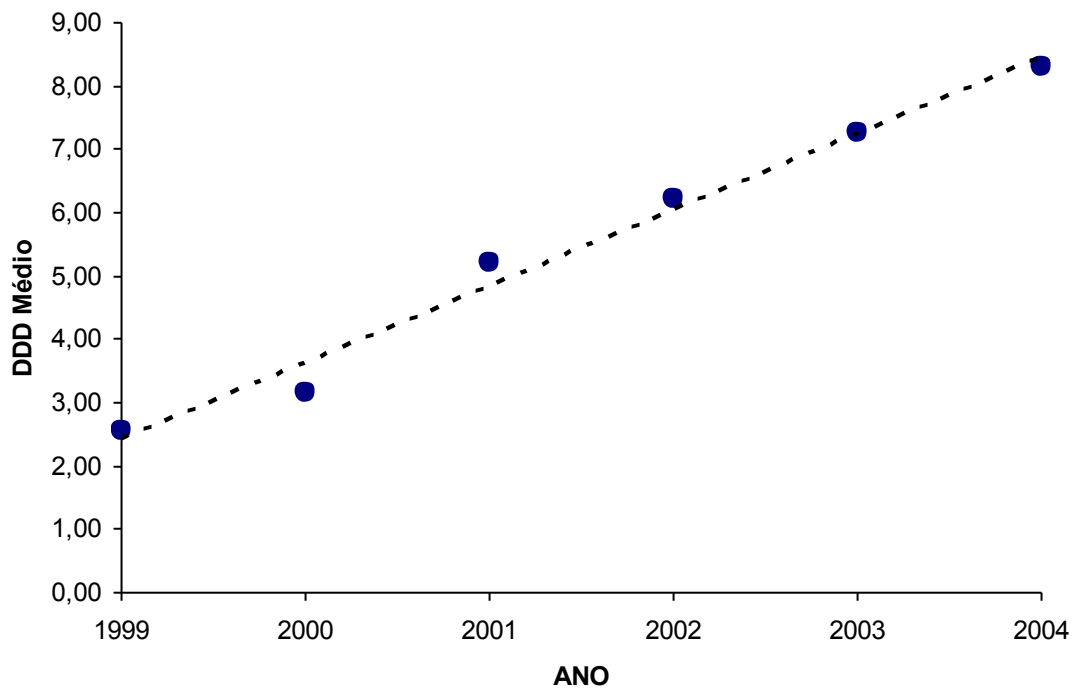


Figura 6: Evolução anual do consumo de Ceftriaxona no HUOP ($r^2 = 0,983$; $p \leq 0,0001$).

A partir do ano de 2002, o antimicrobiano ciprofloxacina começou a ser utilizado no HUOP e após sua introdução houve um aumento continuado de seu uso (figura 7).

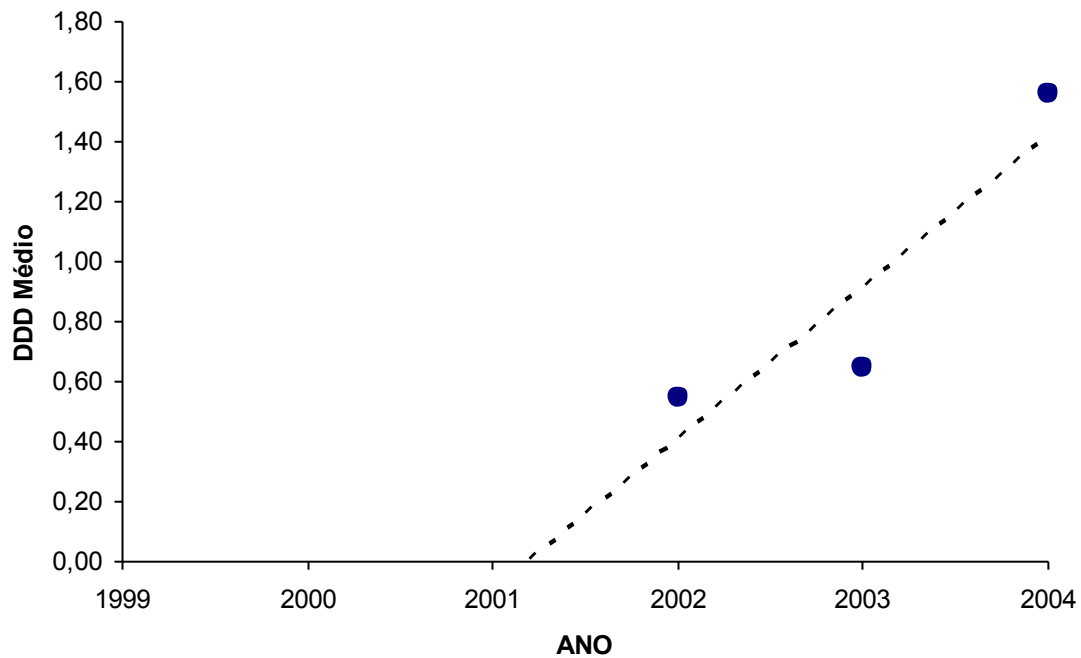


Figura 7: Elevação anual do consumo de Ciprofloxacina no HUOP ($r^2 = 0,8237$; $p \leq 0,0001$).

O consumo de clindamicina no HUOP a partir de 2001 apresentou aumento constante e significativo ($p=0,0041$, Figura 8).

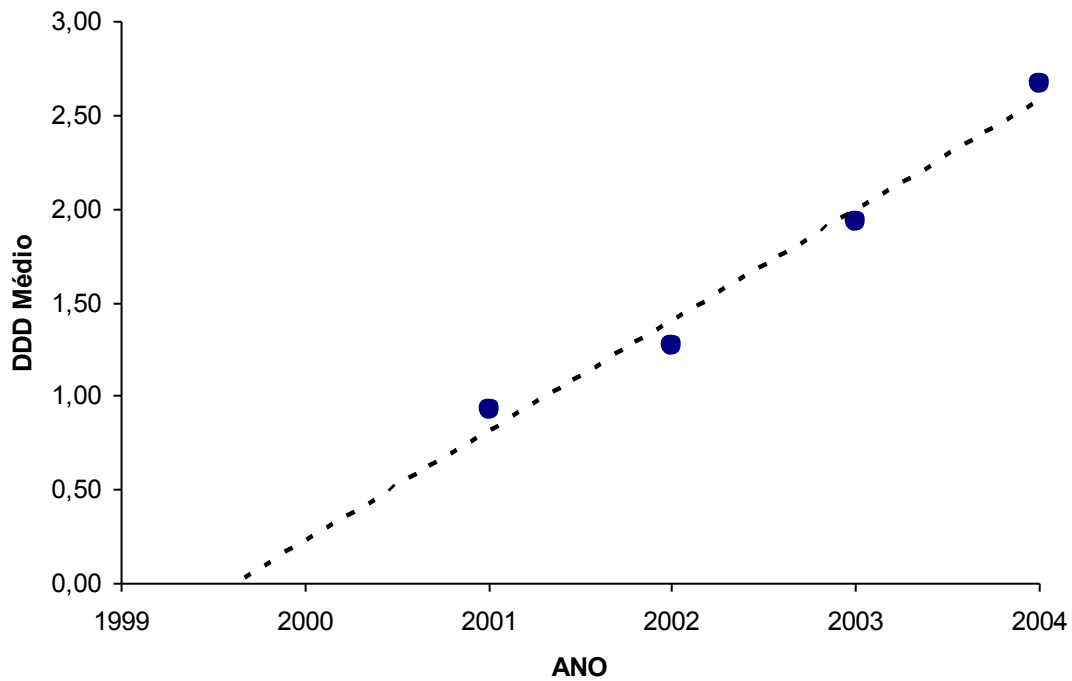


Figura 8: Elevação anual do consumo de Clindamicina no HUOP ($r^2 = 0,9767$; $p = 0,0041$)

Quanto ao antimicrobiano imipenem/cilastina, observado na figura 9, pode-se verificar um aumento de sua utilização anual no período ($p \leq 0,0001$), porém com utilização ligeiramente abaixo da esperada nos anos de 2002 e 2003.

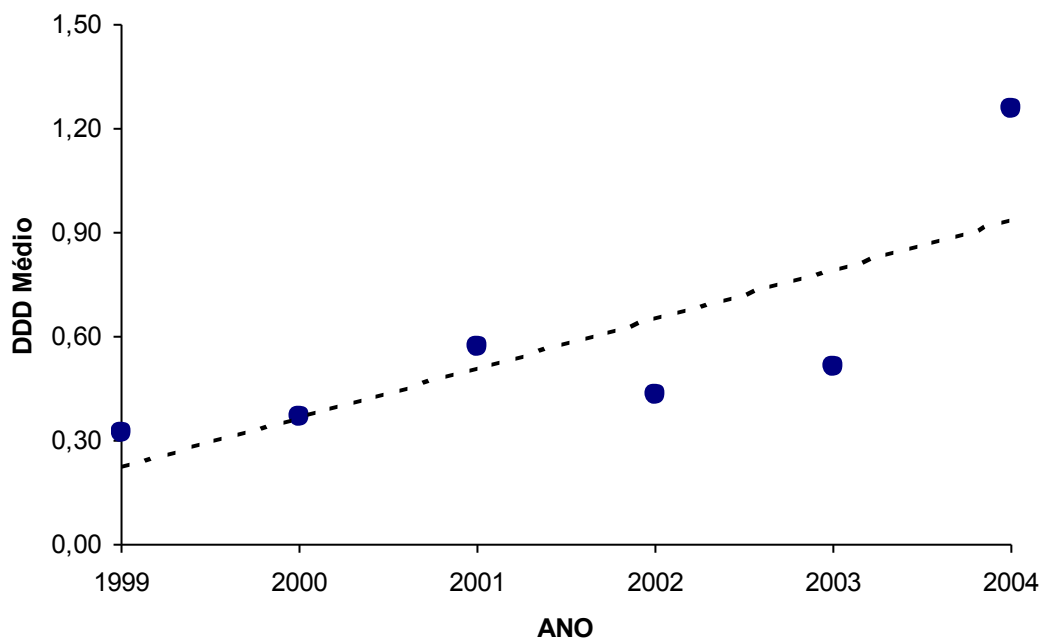


Figura 9: Elevação anual do consumo de Imipenem/Cilastina no HUOP ($r^2 = 0,5888$; $p \leq 0,0001$).

Em relação à oxacilina, observa-se uma variação anual acentuada no consumo deste fármaco (Figura 10). Outro fato que chama a atenção, é o forte aumento no consumo deste antimicrobiano no ano de 2002, sem o qual não se verificaria tendência a aumento de consumo.

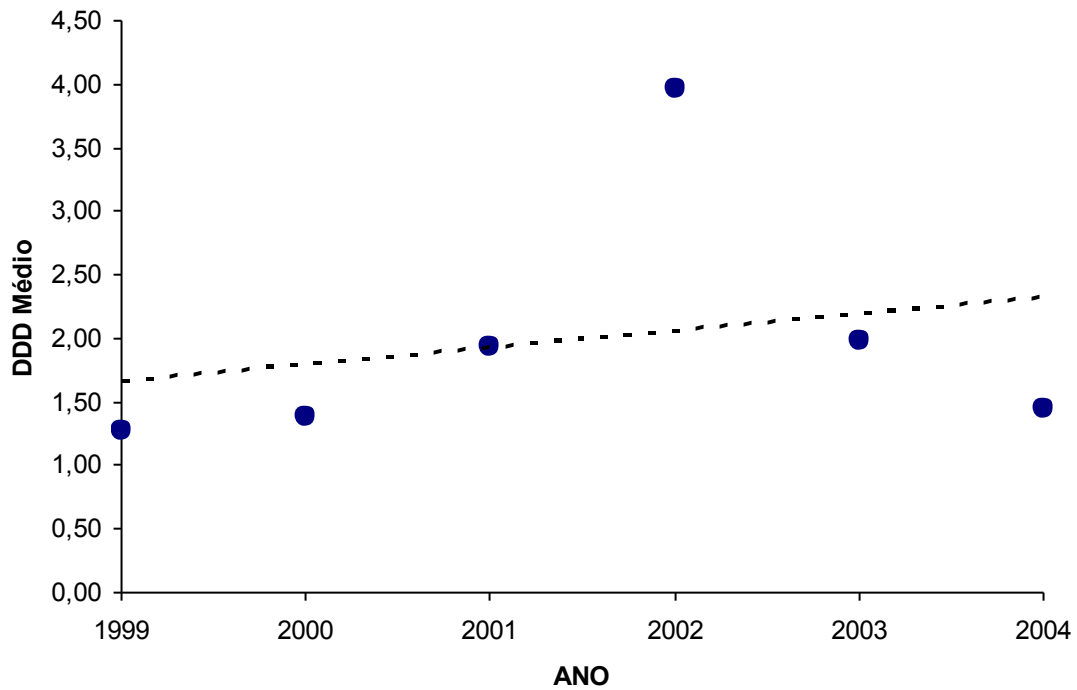


Figura 10: Elevação anual do consumo de Oxacilina no HUOP ($r^2 = 0,0613$; $p = 0,0007$).

Observou-se no período do estudo um aumento no consumo médio mensal da vancomicina no HUOP ($p=0,0326$), sendo este aumento mais expressivo no ano de 2001, como mostra a figura 11.

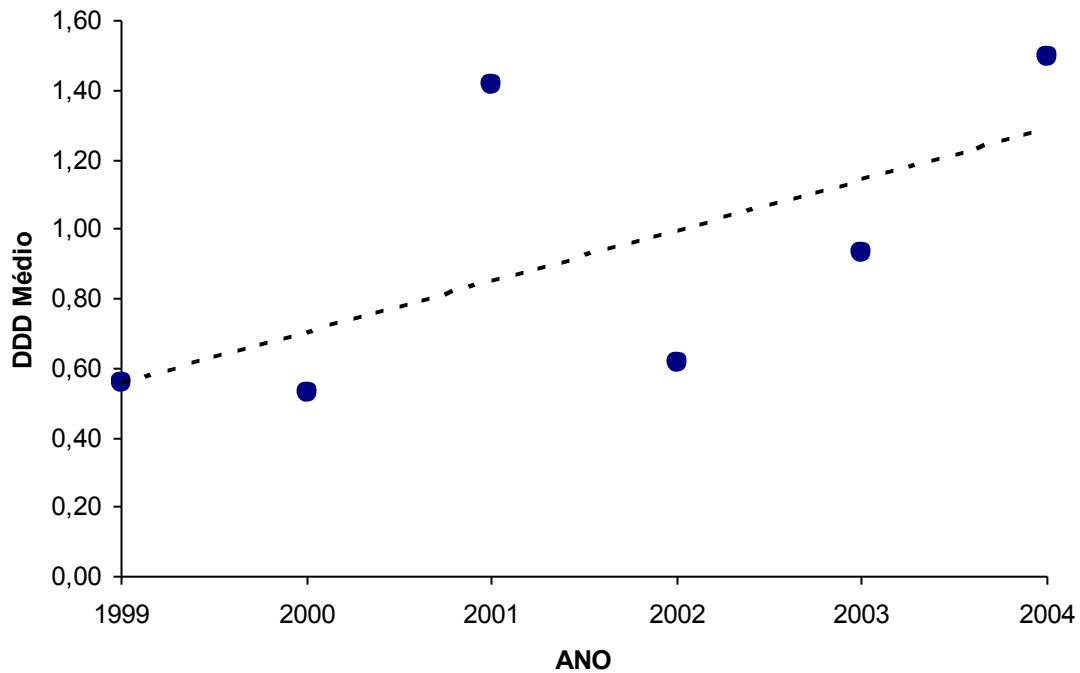


Figura 11: Elevação anual do consumo de Vancomicina no HUOP ($r^2 = 0,3905$; $p = 0,0326$)

Pode ser observado na figura 12 um intenso aumento, com incremento de quase quatro vezes passando de 7,57 DDD/100 pacientes-dia em 1999 a 24,92 DDD/100 pacientes-dia em 2004 ($p \leq 0,0001$), no conjunto de antimicrobianos estudados no HUOP no período de 1999 a 2004.

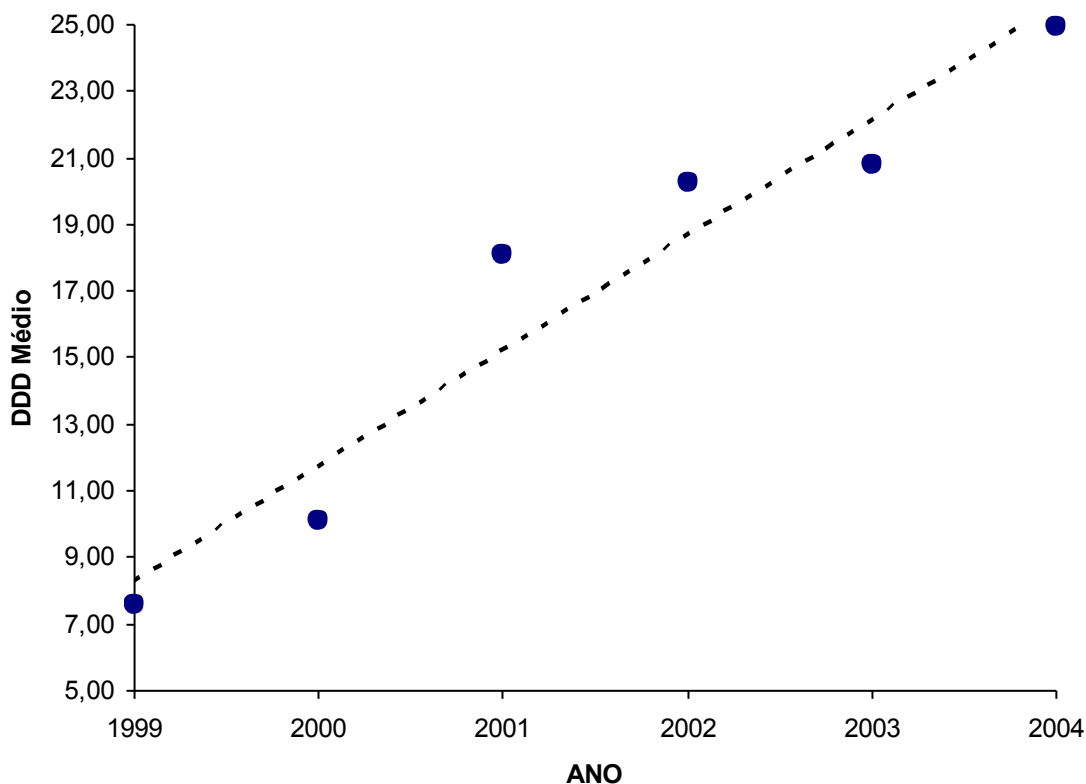


Figura 12: Consumo geral dos antimicrobianos selecionados no HUOP, no período de 1999 a 2004, em DDD/100 pacientes-dia ($r^2 = 0,9284$; $p \leq 0,0001$)

4.3 ANÁLISE DO CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS POR UNIDADES DE INTERNAÇÃO NO PERÍODO DE 1999 A 2004

Apresentamos, a seguir, a evolução temporal do consumo geral (todas as drogas estudadas) de antimicrobianos no HUOP, agrupados nas Unidades de atendimento definidas no capítulo de Casuística e Métodos. Tal procedimento possibilitou uma melhor visualização do consumo global de cada unidade de atendimento do HUOP (Figura 13).

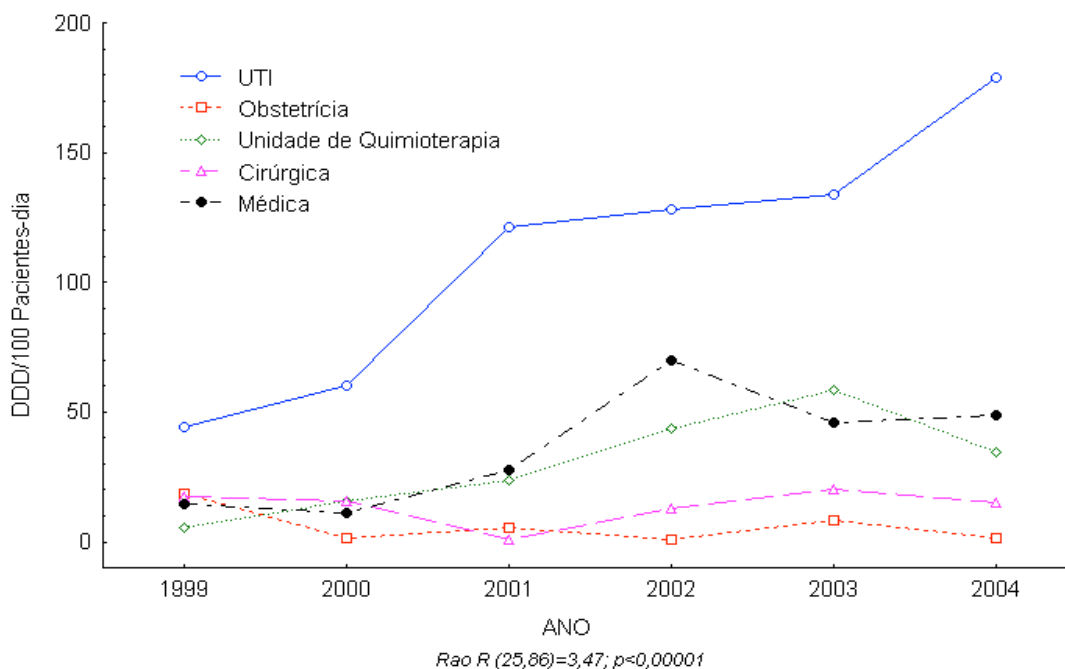


Figura 13: Consumo médio mensal dos antimicrobianos utilizados nas unidades de internação do HUOP.

A figura 13 mostra uma tendência crescente da média mensal da DDD/100 pacientes-dia ao longo dos 6 anos de estudo, ($p < 0,0001$).

Observa-se que a Unidade de Terapia Intensiva foi aquela com maior consumo médio mensal dos antimicrobianos selecionados, expresso em DDD/100 pacientes-dia, apresentando também importante aumento do consumo ao longo do tempo.

Para as demais unidades de atendimento a variação no período de estudo é menos marcante. Na unidade de Quimioterapia observa-se um aumento constante no período de 1999 a 2003, sofrendo uma queda no ano de 2004. A unidade de clínica médica, que nos dois anos iniciais mostrou um consumo estável, apresentou aumento de consumo a partir de 2001, sendo o mesmo mais

acentuado no ano de 2002. O consumo de antimicrobianos nas unidades cirúrgica e obstétrica variou pouco no decorrer do estudo.

Observa-se nas tabelas abaixo, as médias mensais de DDD/100 pacientes-dia por antimicrobiano, em cada unidade de internação do HUOP no período de 1999 a 2004.

Na unidade de Terapia Intensiva a ceftriaxona, utilizada desde o início do estudo, foi o antimicrobiano de maior consumo, com aumento importante (quase 3 vezes) no período. A seguir, vêm amicacina, ceftazidima, oxacilina e clindamicina com consumo médio mensal maior que 10 DDD/100 pacientes-dia no período. Com as exceções de cefotaxima, ceftazidima e imipenem, os antibióticos estudados tiveram sua utilização significativamente aumentada no período de estudo (Tabela 3).

Tabela 3: Consumo médio mensal dos antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva do HUOP, em DDD/100 pacientes-dia, no período de 1999 a 2004

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	<i>p</i>
Amicacina	13,93	19,39	25,12	23,40	20,98	29,19	0,0005
Cefotaxima	3,78	3,10	4,15	3,84	20,40	10,36	0,1672
Ceftazidima	-	-	13,64	13,84	22,93	16,72	0,6872
Ceftriaxona	26,86	31,96	54,66	52,74	50,71	64,91	≤0,0001
Ciprofloxacino	-	-	0,44	4,26	3,99	12,01	≤0,0001
Clindamicina	-	-	1,37	7,14	11,31	20,89	0,0191
Imipenem	10,01	6,50	10,29	7,96	8,11	14,88	0,3156
Oxacilina	9,13	8,89	25,43	24,92	9,97	12,84	0,0546
Vancomicina	3,95	7,13	9,28	5,78	5,60	15,40	0,0075
Pacientes-dia	181	190	180	265	238	242	≤ 0,0001

Na Unidade de Quimioterapia, a ceftazidima, seguida por ceftriaxona, amicacina e oxacilina foram os antimicrobianos mais consumidos. Contudo, não houve variação significativa no consumo de qualquer antimicrobiano analisado no período estudado (Tabela 4).

Tabela 4: Consumo médio mensal na Unidade de Quimioterapia do HUOP, em DDD/100 pacientes-dia, dos antimicrobianos no período de 1999 a 2004

	1999*	2000	2001	2002	2003	2004	p
Amicacina	2,92	9,08	13,00	15,25	10,71	5,21	0,2383
Cefotaxima	-	-	-	4,26	3,71	-	0,9459
Ceftazidima	-	-	-	9,10	12,5	11,04	0,7959
Ceftriaxona	2,49	9,68	7,04	10,86	18,46	10,63	0,1704
Ciprofloxacino	-	-	-	0,49	0,32	0,36	0,8005
Clindamicina	-	-	-	3,39	4,64	2,24	0,3255
Imipenem	-	2,89	0,60	-	1,91	-	0,1734
Oxacilina	-	7,75	10,99	15,09	11,87	8,45	0,6581
Vancomicina	-	0,27	5,07	3,17	4,47	3,81	0,2417
Pacientes-dia	90	401	504	557	688	702	≤ 0,0001

* ano desconsiderado na análise (início das atividades do setor).

Na Obstetrícia observa-se grande variação no consumo dos antimicrobianos estudados ao longo do período de observação, sendo a ceftriaxona o antimicrobiano de maior consumo médio no decorrer do estudo. A oxacilina apresentou consumo maior que 10 DDD/100 pacientes-dia nos anos de 1999 e 2001 (10,55 e 10,81 respectivamente), sendo praticamente abandonada após. Apesar de haver variação significativa no consumo de vancomicina, tal efeito é devido à utilização excepcionalmente alta deste antimicrobiano no ano de 2002 (Tabela 5).

Tabela 5: Consumo médio mensal na Unidade de Obstetrícia do HUOP, em DDD/100 pacientes-dia, dos antimicrobianos no período de 1999 a 2004

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	<i>p</i>
Amicacina	0,77	0,40	0,94	0,42	0,52	0,90	0,8781
Cefotaxima	-	-	0,21	0,21	0,14	0,50	0,9619
Ceftazidima	-	-	-	1,80	0,15	0,13	-
Ceftriaxona	7,10	1,76	1,17	1,03	0,84	1,24	0,0178
Ciprofloxacino	-	-	-	0,13	-	0,43	-
Clindamicina	-	-	-	-	0,24	0,93	0,6387
Imipenem	-	-	-	0,12	0,18	-	-
Oxacilina	10,55	-	10,81	0,06	0,16	0,06	≤ 0,0001
Vancomicina	0,63	-	0,11	2,75	0,06	0,30	0,0036
Pacientes-dia	487	520	499	783	765	829	≤ 0,0001

Na clínica médica, os antimicrobianos mais consumidos foram a ceftriaxona e a oxacilina. No início do estudo, a oxacilina foi o antimicrobiano mais consumido, com média mensal de 7,52 DDD/100 pacientes-dia em 1999 e 8,74 em 2000. A partir de 2001, a ceftriaxona passou a ser o antimicrobiano de maior consumo na unidade, permanecendo nesta posição até o final do estudo (Tabela 6). A ciprofloxacina também apresentou um aumento progressivo ao longo do estudo após a sua introdução de uso no ano de 2001 ($p < 0,0021$).

Tabela 6: Consumo médio mensal na Unidade de Clínica Médica do HUOP, em DDD/100 pacientes-dia, dos antimicrobianos estudados no período de 1999 a 2004

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	<i>p</i>
Amicacina	2,79	5,52	5,86	10,23	6,34	6,35	≤ 0,0001
Cefotaxima	0,11	0,24	0,90	2,85	0,15	3,36	0,6395
Ceftazidima	-	-	2,03	1,23	4,64	4,95	0,4315
Ceftriaxona	3,35	4,58	9,67	24,69	22,60	17,23	≤ 0,0001
Ciprofloxacino	-	-	0,08	0,94	0,86	2,08	0,0021
Clindamicina	-	-	0,63	5,03	5,21	8,11	0,0655
Imipenem	0,68	4,71	2,10	2,38	1,92	3,25	0,3894
Oxacilina	7,52	8,74	3,93	22,87	10,53	9,90	0,0108
Vancomicina	1,54	-	4,57	2,84	1,72	2,61	0,0494
Pacientes-dia	839	892	760	716	1173	996	≤ 0,0001

Na Clínica Cirúrgica, amicacina e oxacilina foram os únicos antimicrobianos que apresentaram variação significativa entre os fármacos estudados no período ($p=0,0007$ e $p=0,0071$, respectivamente). Contudo, no caso da oxacilina esta significância deve-se ao consumo excepcionalmente elevado no ano de 2000.

Tabela 7: Consumo médio mensal na Unidade de Clínica Cirúrgica do HUOP, em DDD/100 pacientes-dia, dos antimicrobianos no período de 1999 a 2004

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	<i>p</i>
Amicacina	7,27	4,35	1,48	2,58	3,08	2,11	0,0007
Cefotaxima	-	-	-	5,08	-	6,90	0,8549
Ceftazidima	-	-	-	-	7,06	3,90	0,2155
Ceftriaxona	6,80	6,04	3,39	5,23	5,32	4,90	0,7027
Ciprofloxacino	-	-	-	0,27	0,52	0,96	0,2429
Clindamicina	-	-	-	5,98	2,18	4,20	0,2830
Imipenem	5,01	3,68	0,93	-	1,62	3,46	0,2978
Oxacilina	4,52	16,66	6,45	3,57	5,55	6,25	0,0071
Vancomicina	2,29	0,47	1,09	0,77	2,54	4,39	0,4289
Pacientes-dia	409	353	667	800	781	733	≤ 0,0001

4.4 ANÁLISE FINANCEIRA

4.4.1 ANÁLISE DO IMPACTO FINANCEIRO COM O CONSUMO DOS ANTIMICROBIANOS NO HUOP, PERÍODO DE 1999 A 2004

Para o cálculo do impacto financeiro foi utilizada análise de regressão não linear, com ajuste de uma função polinomial em dois modelos: no primeiro modelo considerou-se o período de 1999 a 2004; no segundo modelo exclui-se o ano de 2004, pelo valor claramente aberrante do gasto por 100 pacientes-dia verificado neste ano (tabela 8).

A Tabela 8 e a Figura 14, demonstram os valores anuais, em reais, gastos com os 9 antimicrobianos selecionados, utilizando-se para o cálculo o preço médio de compra de cada frasco de antimicrobiano no período estudado.

Tabela 8: Análise do gasto total com os antimicrobianos no período 1999 a 2004

Ano	Média Pacientes-dia/ Ano	Media Anual de Permanência	Reais por 100 Pacientes-dia
1999	2671	4,68	98,89
2000	2741	4,49	147,60
2001	2750	4,71	180,00
2002	3341	4,82	203,99
2003	3645	4,77	294,51
2004	3502	4,89	731,26
<i>p</i>	≤ 0,0001	0,5239	≤ 0,0001

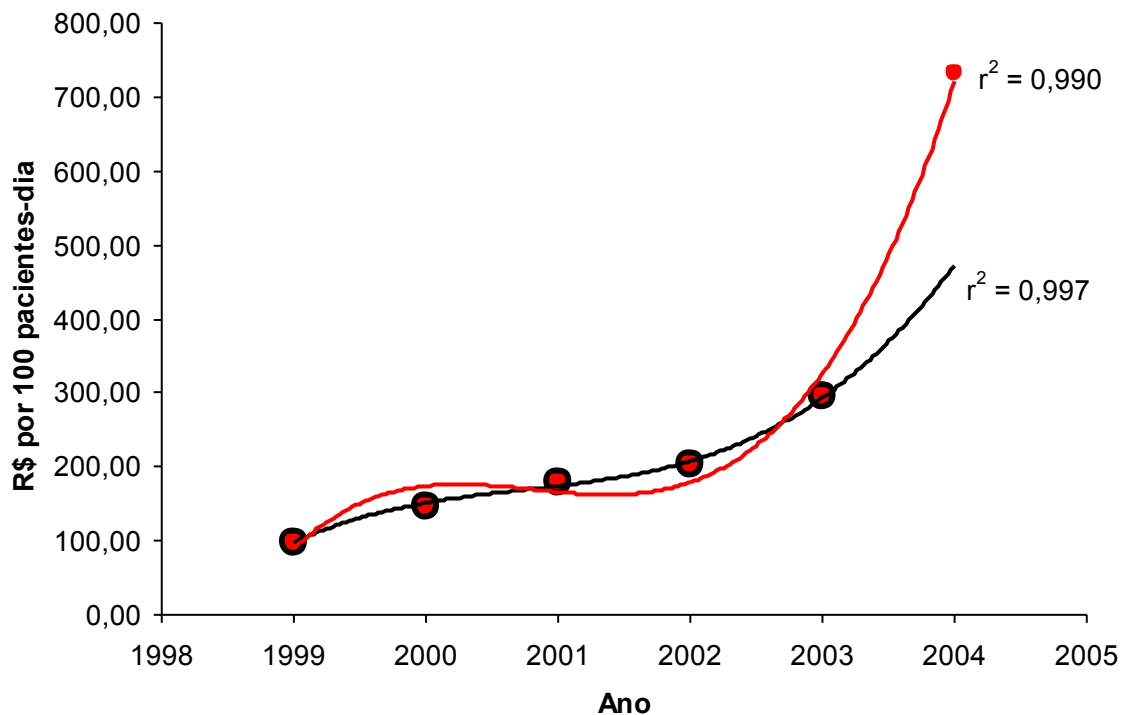


Figura 14: Análise do gasto total anual com os antimicrobianos estudados no HUOP, no período 1999 a 2004. Dados em preto desconsideram o ano de 2004 no modelo de regressão. Dados em vermelho incluem o ano de 2004 no modelo.

A figura 14 ilustra a variação anual no gasto global com antimicrobianos por 100 pacientes-dia verificado no HUOP no período estudado. Os dois modelos de regressão ajustam adequadamente os dados, porém o ano de 2004 apresenta valores claramente discrepantes em relação ao padrão do hospital. Dos dados analisados pode-se depreender que houve aumento significativo no gasto com antimicrobianos no período estudado, mesmo desconsiderando-se o ano de 2004 da análise ($p \leq 0,0001$, com ou sem o ano de 2004, tabela 8).

5 DISCUSSÃO

A utilização racional dos antimicrobianos está fundamentada no conhecimento ou presunção segura do microrganismo causador da infecção, no conhecimento farmacológico do medicamento que vai ser utilizado e na avaliação clínica do paciente (ROSA e REIS, 2000). O principal objetivo do uso de um antimicrobiano é o de prevenir ou tratar uma infecção, diminuindo ou eliminando patógenos e se possível preservando a microbiota normal (MACHADO e BARROS 2003; CHAMBERS, 2002; TAVARES, 1999). Deve ser ressaltado, que diferentemente de outros medicamentos, a terapia antimicrobiana, embora seja uma escolha individualizada, pode ter como resultado a pressão seletiva exercida por estes agentes e afetar a saúde de toda a sociedade.

A atividade altamente poderosa e específica dos agentes antimicrobianos decorre da seletividade para alvos específicos, que são exclusivos dos microrganismos ou muito mais importante neles do que nos seres humanos (CHAMBERS, 2002). O uso de antimicrobianos de maneira indiscriminada na medicina humana e veterinária, a administração de doses inadequadas, o emprego para fins industriais de drogas úteis à terapêutica, o desperdício destas substâncias no meio ambiente ao se prepararem soluções injetáveis ou orais, certamente são elementos que contribuem para a seleção de microrganismos resistentes aos antimicrobianos e sua distribuição no ambiente (TAVARES, 1999).

O uso excessivo de agentes antimicrobianos e a baixa aderência às medidas de controle de infecção têm sido identificados como fatores importantes para o aumento da resistência microbiana no ambiente hospitalar. Estudos têm

demonstrado a utilização de antimicrobianos aproximadamente 50% dos pacientes hospitalizados, perfazendo quase 50% do orçamento da farmácia hospitalar, sendo utilizados de forma inadequada em 30%-70% das vezes, considerando-se a escolha incorreta da droga, dose ou duração do tratamento (ALVAREZ-LERMA, 1996; CASTRO NETO, 1999; KUNIN, 1990; PESTOTNIK et al, 1996.)

Para a realização deste estudo foram analisadas o consumo dos antimicrobianos de uso restrito nível B e C e alguns que sabidamente apresentavam grande consumo no hospital. Também foram escolhidas algumas unidades de internação para a avaliação do consumo destes antimicrobianos, com o intuito de analisar o perfil de utilização de antimicrobianos pelos diferentes tipos de unidades de internação.

Utilizou-se a dose diária definida dos antimicrobianos selecionados, normalizada por 100 pacientes-dia, o que permite estabelecer o perfil de utilização destes fármacos por unidade de internação, subsidiando assim a CCIH/SCIH a revisar a política de antimicrobianos existente, estabelecendo medidas que possam ser eficazes para evitar o uso irracional destes medicamentos (MARIN, 2003). Na interpretação dos resultados deve ser lembrado que a DDD não necessariamente representa a dose real prescrita ou ingerida por paciente que efetivamente usou a droga. A grande vantagem desta medida é permitir estudos comparativos intra e inter-institucionais, em distintos períodos de tempo, independente de variações de preço e do conteúdo ponderal das apresentações das especialidades farmacêuticas (LAPORTE e TOGNONI, 1993).

Estudos relacionados ao consumo de drogas são particularmente interessantes se relacionados a alguns grupos farmacológicos de utilização

freqüente, como por exemplo os antimicrobianos, ou a outros fármacos que possam proporcionar avanços na terapêutica (NÁJERA et al., 2003).

Nas últimas décadas tem aumentado o interesse de desenvolvimento de programas para a utilização mais racional de antimicrobianos no ambiente hospitalar. Na atualidade, este tipo de medida tem sido considerado imprescindível para o funcionamento adequado de qualquer hospital (LÓPEZ-MEDRANO et al., 2005).

Segundo Santos et al. (2003), a CCIH após intervenção e implementação de novas estratégias de controle de uso empírico de antimicrobianos para pneumonia hospitalar, fez com que houvesse mudança no perfil de antimicrobianos utilizados na UTI de um hospital particular de Brasília. Dentre as mudanças ocorridas estão alterações no hábito de prescrição, em que os antimicrobianos de amplo espectro, como cefalosporinas de 3^a e 4^a gerações, foram substituídos por antimicrobianos de baixo espectro. Essas mudanças nas medidas de controle contribuíram para a diminuição da utilização irracional dos antimicrobianos de amplo espectro.

Na análise individual dos antimicrobianos utilizados no HUOP no período deste estudo, os mais consumidos foram a amicacina e a ceftriaxona. Além disso, pode-se observar um aumento gradativo no consumo de vários antimicrobianos, como a ceftriaxona, a ceftazidima, a ciprofloxacina, a clindamicina e o imipenem (Tabela 2). O consumo de ceftriaxona elevou-se de 2,57 DDD/100 pacientes-dia no ano de 1999 para 8,32 DDD/100 pacientes-dia no ano de 2004, como pode ser observado na Tabela 2. Resultados semelhantes foram encontrados por Hidalgo (2003), onde o grupo das cefalosporinas representou os antimicrobianos de maior

consumo no Hospital São Paulo, destacando-se a ceftriaxona. Borges et al. (2005) também verificaram que a ceftriaxona foi a cefalosporina de maior consumo em 2005 no Hospital Municipal de Contagem (8,3 DDD/100 leitos-dia).

A ceftazidima (Figura 5) e clindamicina (Figura 8) apresentaram a partir do ano de 2001, um aumento constante no consumo, expresso em DDD/100 pacientes-dia. Os mesmos antimicrobianos analisados por Nájera et al. (2003) em um hospital geral na Espanha, apresentaram comportamento diferente ao encontrado em nosso estudo. Estes autores verificaram que estes dois antimicrobianos não seguiram uma tendência de aumento do consumo no período de 1996 a 2000. A ceftazidima apresentou maior consumo nos anos de 1996 (0,812 DDD/ 100 leitos-dia) e 1998 (0,726 DDD/100 leitos-dia), com queda no consumo nos anos de 1997 (0,443 DDD/100 leitos-dia) e 1999 (0,401 DDD/100 leitos-dia). Carling et al. (2003), em um estudo prospectivo realizado em um hospital de ensino em Boston, observaram que o consumo de clindamicina manteve-se constante (2,25 DDD/100 pacientes-dia, variando de 1,72 a 2,65).

Em relação a ciprofloxacina, única quinolona estudada, e cujo uso no HUOP iniciou-se em 2002, foi observado um aumento continuado do consumo médio em DDD/100 pacientes-dia (Figura 7). Estes resultados assemelham-se àqueles encontrados por Nájera et al. (2003) na qual o consumo deste antimicrobiano, tanto de uso parenteral quanto oral, apresentou um aumento progressivo no período de 1996 a 2000. Por outro lado, Cook et al. (2004) preocupados com o aumento da resistência microbiana no Pitt Country Memorial Hospital, um hospital terciário de ensino com 731 leitos na Carolina do Norte (EUA), implementaram um programa multidisciplinar de controle de

antimicrobianos de amplo espectro sugerindo racionalização ou a interrupção no uso de antimicrobianos. Essa intervenção reduziu o consumo de ciprofloxacina de 12,40 DDD/100 pacientes-dia no ano de 2000 para 8,93 no ano de 2001.

O consumo de imipem/cilastina no HUOP foi maior no ano de 2004 (1,26 DDD/100 pacientes-dia). Este aumento pode ser devido à disseminação de cepas resistentes neste hospital. Ainda no estudo de Cook et al. (2004), o programa de controle de antimicrobianos fez com que o consumo de imipenem/cilastina diminuísse de 1,12 DDD/100 pacientes-dia em 2000 para 0,43 em 2001 ($p=0,01$). Oliveira (2002) também constatou uma diminuição no consumo de imipenem no Hospital Universitário do Triângulo Mineiro, em Uberaba. Esta queda foi atribuída ao início do programa de controle do uso de antimicrobianos implantado na instituição em 1998.

Quanto ao consumo de oxacilina, chama a atenção o forte aumento no consumo deste antimicrobiano no ano de 2002 (Figura 10). Este aumento pode ser devido a uma restrição no uso da vancomicina, que apresentou um consumo elevado no ano de 2001 (Figura 11). Isto pode ser observado na Tabela 1, onde a vancomicina apresentou um consumo aproximadamente 3 vezes maior neste ano em comparação ao ano de 2000. Hidalgo (2003) também observou um uso excessivo da vancomicina em 2001 no Hospital São Paulo atribuído à elevada prevalência de estafilococos oxacilina resistentes. Além disso, observou-se nesta instituição o surgimento de enterococos resistentes e estafilococos com resistência intermediária a vancomicina (VISA).

Ao analisar o consumo geral de todos os antimicrobianos selecionados neste estudo pode-se observar um aumento muito importante em DDD/100

pacientes-dia ano após ano, passando de 9,21 em 1999 para 25,08 em 2004, o que representa um aumento de quase 3 vezes em 6 anos ($p=0,0436$, Tabela 2). Também observou-se um aumento de aproximadamente 30% no volume de atendimento do hospital ($p\leq 0,0001$, Tabela 1).

Aumento no consumo de antimicrobianos também foi observado em um hospital universitário de Porto Alegre. O consumo médio de antimicrobianos aumentou de 83,8 para 124,58 DDD/100 leitos-dia em um intervalo de 6 anos (CASTRO et al., 2002). Em contrapartida, estudo realizado por Hidalgo (2003) mostrou estabilidade no consumo de 14 antimicrobianos no período analisado no Hospital São Paulo.

Em relação ao consumo médio mensal, expresso em DDD/100 pacientes-dia, dos antimicrobianos nas unidades de internação, a UTI mostrou maior consumo, seguido da unidade de Quimioterapia e Clínica Médica (Figura 13). Observa-se também que houve um aumento na média de pacientes-dia nestas unidades (Tabelas 3, 4 e 6).

O consumo de antimicrobianos em uma UTI é diferenciado quando comparado com outras unidades de internação, isso se deve às características clínicas de seus pacientes, que na grande maioria são pacientes críticos e imunodeprimidos; à alta complexidade dos procedimentos terapêuticos e diagnósticos realizados; e à pressão seletiva pelo uso de antimicrobianos, contribuindo assim para uma maior frequência de microrganismos resistentes (MURTHY, 2001).

Nájera et al. (2003) avaliaram o consumo global de antimicrobianos em todos os setores hospitalares e também o consumo da UTI, analisando-a

separadamente. Durante os 5 anos de estudo, o consumo total de antimicrobianos foi de 59,469 DDD/100 leitos-dia, porém ao analisar isoladamente o consumo da UTI, este foi de 176,162, ou seja, um consumo 3 vezes superior quando comparado com o consumo global.

Loeffler et al. (2003) em um estudo realizado em um Hospital Universitário em Genebra, observaram que o consumo geral de antimicrobianos foi de 40 DDD/100 pacientes-dia, enquanto a UTI Cirúrgica apresentou 46,2 DDD/100 pacientes-dia e a UTI Médica apresentou 68,3 DDD/100 pacientes-dia.

Na UTI do HUOP, a ceftriaxona foi o antimicrobiano de maior consumo, apresentando uma média mensal de 46,97 DDD/100 pacientes-dia no período do estudo (Tabela 3). Martins et al. (2005) em um estudo de farmacovigilância realizado na UTI do Hospital das Clínicas de Recife observaram que os antimicrobianos mais utilizados foram vancomicina, imipenem/cilastatina e ciprofloxacina, diferentemente do consumo observado em nosso estudo.

Hidalgo (2003) observou na, UTI geral do Hospital São Paulo, elevadas taxas de consumo de antimicrobianos em DDD/100 pacientes-dia, com predominância das cefalosporinas, seguidas da vancomicina, dos aminoglicosídeos e dos carbapenens. A clindamicina também teve um alto consumo em DDD/100 pacientes-dia, durante o período analisado.

Outro estudo realizado no Hospital Universitário de Brasília por Santos et al. (2005) mostrou consumo médio de 191,85 DDD/100 pacientes-dia, sendo que os grupos de antimicrobianos com maiores DDD foram pencilinas/inibidores de betalactamases, cefalosporinas, quinolonas, carbapenêmicos e glicopeptídeos.

Ao analisar-se a Figura 13, pode-se observar uma tendência crescente da

média anual da DDD/100 pacientes-dia ao longo dos 6 anos de estudo, ($p < 0,0001$). A UTI apresentou um aumento expressivo no consumo de antimicrobianos. Os anos de 2001 e 2004 apresentaram as maiores médias mensais de consumo de antimicrobianos em DDD/100 pacientes-dia (16,04 e 21,91, respectivamente). Este aumento está relacionado ao aumento no consumo da ceftriaxona e a introdução de uso dos antimicrobianos ceftazidima, ciprofloxacina e clindamicina, após o ano de 2001. Entretanto no ano de 2004 houve um aumento generalizado no consumo da maioria dos antimicrobianos estudados.

A Unidade de Quimioterapia é um setor terceirizado dentro do HUOP sendo um serviço da entidade filantrópica denominada de União Oeste Paranaense de Combate ao Câncer – UOPECCAN. Deste modo, todos os pacientes com tratamentos para diversos tipos de neoplasias que necessitavam de internamento hospitalar são encaminhados para este setor no HUOP. Por ser um setor terceirizado, a maioria dos medicamentos utilizados por seus pacientes eram comprados com recursos da própria entidade. Somente eram utilizados medicamentos da farmácia hospitalar do HUOP, quando a UOPECCAN não dispunha dos mesmos em seu estoque. Desta maneira, alguns antimicrobianos utilizados foram provenientes da farmácia do HOUOP sendo objeto deste estudo.

Na Tabela 4, observa-se que a ceftazidima, seguida por ceftriaxona, amicacina e oxacilina foram os antimicrobianos mais consumidos em DDD/100 pacientes-dia na unidade de Quimioterapia. Podem ser observadas também algumas inconstâncias no uso de alguns antimicrobianos selecionados, como por exemplo, o imipenem/cilastina e a cefotaxima. Entretanto chama a atenção o ano

de 2004, em que a maioria dos antimicrobianos apresentou uma média mensal de DDD/100 pacientes-dia menor quando comparada aos anos anteriores do estudo.

Algumas suposições podem ser levantadas para esse achado:

- Aquisição de alguns destes antimicrobianos pela entidade filantrópica UOPECAN, não necessitando utilizar os antimicrobianos da farmácia hospitalar do HUOP;

- Transferências de alguns pacientes em estado crítico para a UTI do HUOP, portanto este consumo foi gerado na UTI;

- Fornecimento ou transmissão de dados incorretos da unidade de Quimioterapia para a farmácia hospitalar do HUOP;

- Cefotaxima (2004), Imipenem (2002 e 2004) não apresentaram consumo nestes períodos (Tabela 4), sugerindo que estes antimicrobianos foram adquiridos pela entidade, não sendo analisados no estudo, ou um menor consumo destes antimicrobianos nestes anos, hipótese esta menos provável.

Ao analisar a unidade de Obstetrícia, observou-se um padrão atípico de uso de antimicrobianos. Nos primeiros três anos do início do estudo, alguns antimicrobianos apresentaram um consumo médio mensal em DDD/100 pacientes-dia superiores em relação aos três anos finais do estudo, sobretudo a ceftriaxona e a oxacilina. Cohen et al. (2004) verificaram em seu estudo que na unidade de ginecologia, a utilização de antimicrobianos de uso restrito teve um aumento no consumo em DDD/100 leitos-dia, passando de 1,4 em 1998 a 2,2 em 2000 ($p < 0,03$). Entretanto, observou-se neste estudo uma redução significativa no consumo dos antimicrobianos analisados, variando de 4,87 DDD/100 pacientes-dia em 1999 a 0,56 DDD/100 pacientes-dia em 2004 (Tabela 5), observando-se,

porém, um aumento significativo na média de 100 pacientes-dia ($p \leq 0,0001$).

No estudo realizado no HUOP, no ano de 2000, a oxacilina e a vancomicina obtiveram padrões abaixo da média anual em DDD/100 pacientes-dia, não sendo estes demonstrados na Tabela 5.

Para o padrão de uso irregular de antimicrobianos na unidade de Obstetrícia do HUOP, sugerimos algumas suposições:

- Por ser um hospital de referência em obstetrícia na região Oeste do Paraná, o HUOP apresenta o maior fluxo de pacientes obstétricos oriundos do Sistema Único de Saúde, e também é o único da região com Unidade de Terapia Intensiva em Neonatologia, ficando este setor com a maior demanda de internações;

- Mudanças nos protocolos de profilaxia cirúrgica que poderia estar sendo feita de maneira irracional, principalmente após o final do ano de 2001, quando o hospital foi transformado em Hospital Universitário servindo para campo de estágio do curso de medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná;

- Maior controle no uso de antimicrobianos, principalmente após a implantação da ficha de liberação de antimicrobianos de uso restrito introduzida no SCIH e farmácia hospitalar no ano de 2003;

A unidade de clínica médica do HUOP é uma unidade que atende pacientes de diversas patologias clínicas, entre eles, pacientes politraumatizados, imunocomprometidos e com síndromes infecciosas. Pela complexidade destes pacientes, espera-se um consumo elevado de antimicrobianos de amplo espectro de ação. Ao contrário do consumo de antimicrobianos utilizados na obstetrícia, a clínica médica (Tabela 6) obteve um maior consumo médio mensal de

antimicrobianos em DDD/100 pacientes-dia nos três anos finais do período do estudo, a ceftriaxona e a oxacilina foram os mais utilizados. Observa-se que a cefalosporina de 3ª geração, ceftriaxona, teve um aumento elevado a partir do ano de 2002, mantendo uma constância de uso até o final do estudo ($p \leq 0,0001$). Por outro lado, oxacilina, após o ano de 2002, apresentou um decréscimo no consumo (22,87 DDD/100 pacientes-dia em 2002 e 9,90 DDD/100 pacientes-dia em 2004).

Correa e Santos (2005) avaliaram 320 prescrições de antimicrobianos em um período de 5 meses em uma unidade de referência para doenças infecto-parasitárias em um hospital da Universidade do Estado de Manaus. A ceftriaxona foi o antimicrobiano mais prescrito (101 vezes), constando em 22,7% de todas as prescrições avaliadas. Na avaliação quanto à indicação clínica, observou-se que 89 (27,8%) prescrições foram consideradas inadequadas ($p=0,002$), e quanto a posologia, houve inadequação em 11,2% dos casos.

Na clínica cirúrgica os únicos antimicrobianos que apresentaram variação estatisticamente significativa no consumo foram a amicacina ($p=0,0007$) e a oxacilina ($p=0,0071$). Entretanto a ceftriaxona, antimicrobiano que apresentou variação significativa no consumo médio mensal em todas as unidades de internação avaliadas até então, nesta unidade não apresentou variação significativa ($p=0,7027$, Tabela 7). Pereira et al. (2004) verificaram em seu estudo, que a ceftriaxona foi a cefalosporina de 3ª geração mais utilizada em pacientes cirúrgicos (61,48%) quando comparados com pacientes da clínica médica (19%), ginecologia (13%) e demais clínicas (10%).

Chama a atenção, ao comparar-se o consumo médio mensal dos antimicrobianos estudados nesta unidade com o da clínica médica (Tabela 6), o

fato de apenas a amicacina ter apresentado variação significativa do consumo, contrastando com o aumento verificado no consumo de ceftriaxona, ciprofloxacina e oxacilina na unidade de clínica médica.

Ao contrário deste estudo, Cohen et al. (2004) verificaram que na clínica cirúrgica analisada em seu estudo, houve um aumento do consumo em DDD/100 leitos-dia dos antimicrobianos no período estudado de 3,4 em 1998; 5,6 em 1999 e 7,3 em 2000, com destaque para quinolonas, carbapenens e amicacina ($p < 0,01$).

Estudo prospectivo realizado em um hospital na cidade de São Paulo, analisando o uso de antimicrobianos em clínicas de cirurgia do aparelho digestivo e do pronto socorro, verificou dentre os antimicrobianos analisados que os mais utilizados foram ciprofloxacina (19,22%), ceftriaxona (11,54%), oxacilina (3,85%) e clindamicina (3,85%). O uso de antimicrobianos foi considerado inadequado em 41,68% dos casos, das quais, 60% das inadequações por ausência de infecção e 40% por utilização de doses incorretas (FREITAS et al., 2005). Entretanto, estudo realizado por Proença et al. (2005) na clínica de cirurgia vascular da mesma instituição, revelou que os antimicrobianos mais utilizados foram os mesmos avaliados por Freitas et al. (2005), porém apresentando um percentual de consumo maior: ciprofloxacina (20,83%), ceftriaxona (20,83%), clindamicina (12,50%) e oxacilina (4,17%). Ainda neste estudo, o uso de antimicrobianos foi considerado adequado em 90,91% dos casos, porém a avaliação de adequação foi comprometida pela ausência de dados microbiológicos.

Estudos envolvendo o uso de antimicrobianos em determinadas áreas de um hospital podem ser utilizados para determinar padrões e tendências de uso e resistência a antimicrobianos (LOEFFLER et al., 2003). O uso racional de

medicamentos é o emprego, em cada caso, do medicamento adequado, cuja qualidade está assegurada, na menor dose terapêutica, minimizando a ocorrência de efeitos adversos, maximizando os efeitos benéficos e ao menor custo possível (LAPORTE et al, 1989). Um programa de supervisão do uso de antimicrobianos é fundamental nos hospitais para aperfeiçoar a prescrição de antimicrobianos e diminuir custos hospitalares.

Segundo Follador (2005), a farmacoeconomia é uma ferramenta que se deve acrescentar ao uso racional de medicamentos. Se os medicamentos forem utilizados com a indicação precisa, na forma correta e seguindo os melhores critérios de decisão entre benefícios e riscos, uma boa dose de economia já estará sendo aplicada.

É importante salientar que o custo global das infecções hospitalares compreende o gasto com o diagnóstico e tratamento do paciente que adquiriu esta patologia, incluindo diárias adicionais, novos exames laboratoriais e de imagem radiológica, pagamento dos profissionais de saúde, custos com medicamentos e insumos. Neste estudo foram considerados somente os gastos referentes ao consumo dos antimicrobianos no HUOP no período estudado.

O HUOP originalmente denominado Hospital Regional de Cascavel (HRC), com apenas 15 anos de existência foi transformado em Hospital Universitário no final do ano de 2001. É um hospital público de médio porte com aproximadamente 150 leitos, e atendimento exclusivo pelo SUS. Entretanto, qualquer produto, inclusive medicamentos, deve ser adquirido através de licitações, sendo estas realizadas através de concorrências públicas e o produto ou medicamento a ser comprado do fornecedor deve apresentar o menor preço. Deste modo, procurou-

se avaliar o impacto financeiro referente ao consumo de antimicrobianos no hospital utilizando o preço médio de compra contido no relatório de consumo de medicamentos do programa de controle de estoque da farmácia hospitalar. A análise econômica observada neste estudo, não visou avaliar o custo-benefício, custo-efetividade, ou mesmo minimização dos custos. O fator econômico serviu apenas para representar o impacto financeiro com o consumo dos 9 antimicrobianos selecionados nesta instituição.

Pode ser observado na Tabela 8 que os gastos totais com os antimicrobianos analisados aumentaram drasticamente ao longo do período do estudo, passando de R\$ 98,89 por 100 pacientes-dia em 1999 a R\$ 731,26 por 100 pacientes-dia em 2004. A figura 14 ilustra a variação anual no gasto global com antimicrobianos verificado no HUOP no período estudado. Os dois modelos de regressão ajustam adequadamente os dados, porém o ano de 2004 apresenta valores claramente discrepantes em relação à evolução dos gastos com as drogas selecionadas do hospital. Dos dados analisados pode-se depreender que houve aumento significativo no gasto com antimicrobianos no período estudado, mesmo desconsiderando-se o ano de 2004 da análise ($p \leq 0,0001$, Tabela 8).

É importante ressaltar que se utilizou o preço médio de compra dos antimicrobianos analisados, provenientes do relatório de consumo do controle de estoque fornecidos pela farmácia hospitalar. Desta forma, algumas considerações podem ser supostas:

- Irregularidades de lançamento do preço de aquisição destes fármacos;
- Compras de emergências sem licitação pública, adquirindo-se os

antimicrobianos de distribuidoras e farmácias, favorecendo o aumento do custo;

- Aumento do consumo de drogas mais caras como, por exemplo, ciprofloxacino, imipenem/cilastina e vancomicina consequentemente à assistência prestada a pacientes em estados mais críticos;

- Aumento geral do consumo dos antimicrobianos no período do estudo, sobretudo no ano de 2004;

- Aumento constante na média anual do número de pacientes-dia.

Deve-se destacar, contudo, que os dois últimos fatores provavelmente explicam isoladamente o aumento dos gastos verificados, já que o aumento do consumo médio por 100 pacientes-dia é da mesma ordem de grandeza do aumento de gastos verificado.

Hidalgo (2003) analisando o perfil de utilização de 14 antimicrobianos no Hospital São Paulo, observou uma queda significativa com os gastos com estas drogas no período do estudo. Isto se deve ao trabalho desenvolvido na instituição através do programa de racionalização do uso de antimicrobianos, que contribuiu para a manutenção e estabilização do consumo, mesmo considerando a introdução de antimicrobianos mais novos, com maior custo e o aumento dos níveis de resistência aos antimicrobianos na instituição.

Cavalcante et al. (2005) através da elaboração e desenvolvimento de um Programa de Racionalização de Antimicrobianos realizado pelo grupo executor da CCIH do Hospital Estadual Mário Covas, avaliou a prescrição de antimicrobianos de uso restrito, dentre eles ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem e vancomicina. Das 503 prescrições analisadas, verificaram uma economia de 18,8% representando cerca de R\$ 68.139,52 nos custos destes fármacos.

Outro estudo, realizado por Cook et al. (2004), verificou os efeitos financeiros de um programa de redução do uso de antimicrobianos de amplo espectro no período de 5 anos. Os custos com os antimicrobianos apresentaram uma queda no primeiro ano de estudo e nos anos subsequentes (1999 a 2003), de \$ 340.591 no ano de 2000 e de \$274.030 em 2003 ($p=0,024$). O orçamento da farmácia hospitalar incluindo antimicrobianos diminuiu de 23,8% no ano 2000 para 15,3% em 2003 ($p\leq 0,0001$). Este programa teve como objetivo principal diminuir o problema com a disseminação de resistência antimicrobiana, reduzindo o uso de antimicrobianos de amplo espectro, que favoreceu para redução dos custos da farmácia hospitalar.

López-Medrano et al. (2005) após a implantação de um programa não impositivo de controle e monitoramento do uso de antimicrobianos em um hospital terciário de Madrid, observaram uma redução econômica de 65,352 € durante os 12 meses de intervenção quando comparados com 12 meses anteriores ao programa. Entre as recomendações propostas pelo programa, a substituição do uso de antimicrobianos de uso parenteral por uso oral, quando indicado, contribuiu para a redução dos gastos com os antimicrobianos.

Ações para controlar o consumo de antimicrobianos e medidas básicas de controle de infecções hospitalares, implementadas pela CCIH provavelmente contribuem para a redução e detecção da disseminação de bactérias multirresistentes e conseqüentemente redução do uso irracional de antibióticos.

Nájera et al. (2005) também com a implementação de um Programa de Assessoria e Controle de uso de antimicrobianos não impositivo, observaram uma queda no uso de antimicrobianos com atividade para infecções por *Pseudomonas*

spp: de 16% para carbapenêmicos (imipenem e meropenem), 24% para cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (ceftazidima e cefepime) e 36% para piperacilina-tazobactam. Estas reduções foram observadas principalmente nas restrições feitas em pacientes que adquiram infecções na comunidade. Também verificaram a redução de 37% no uso de vancomicina e teicoplanina, que foram utilizadas nas situações em infecções causadas por cocos gram-positivos resistentes a metilina (MRSA).

Várias estratégias têm sido propostas para melhorar o uso de antimicrobianos e prevenir a disseminação de resistência antimicrobiana. Considera-se que o controle da resistência requer a implementação de algumas medidas (MURTHY, 2001), tais como:

- Implementar um sistema para monitorar a resistência bacteriana em isolados provenientes de infecções hospitalares e comunitárias;
- Implementar um sistema de monitorização do uso de antimicrobianos;
- Desenvolver protocolos e outras políticas institucionais para o controle do uso de antimicrobianos, que estejam correlacionados aos dados obtidos com o sistema de monitorização de sensibilidade dos microrganismos e uso de antimicrobianos;
- Adotar as precauções de contato em pacientes colonizados ou infectados com microrganismos resistentes;
- Formar comitês para desenvolver políticas locais, avaliando e adotando, como necessário, os guias terapêuticos baseados em comitês nacionais ou de sociedades científicas;
- Avaliar o impacto destas medidas, através da evolução destes pacientes,

perfil de utilização de antimicrobianos e conseqüentemente o custo financeiro com estas drogas.

Há algumas estratégias que podem ser utilizadas para a restrição de uso indiscriminado de antimicrobianos no ambiente hospitalar, sendo algumas puramente restritivas e outras educacionais. Métodos educativos provavelmente são menos capazes de gerar conflitos entre médicos e são mais utilizados em programas de racionalização de terapia antimicrobiana (JOHN e FISHMAN, 1997; MURTHY, 2001). Entre as principais intervenções para promover o uso racional de antimicrobianos em hospitais, pode-se destacar: a utilização de um formulário de restrições de uso de antimicrobianos com justificativas do seu emprego; guias terapêuticos de tratamento e profilaxia; promoção de rodízios dos antimicrobianos disponíveis no hospital; educação dos profissionais de saúde promovendo o uso apropriado de antimicrobianos e diminuição da resistência bacteriana; divulgação periódica de taxas de resistência e sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos (WHO, 2001).

A participação da equipe multiprofissional no programa de racionalização do uso de antimicrobianos é muito importante para seu êxito. O farmacêutico deve ter uma participação ativa na educação dos profissionais e pacientes quanto ao uso de antimicrobianos. Além disso, a farmácia através de um programa de farmacovigilância pode detectar os erros relacionados às prescrições de antimicrobianos bem como as reações adversas a estes fármacos, que muitas vezes contribuem para o uso irracional destes medicamentos. A monitoração do consumo de antimicrobianos nos diversos setores do hospital é também uma atribuição da farmácia e a análise destes dados permite avaliar as medidas

implantadas (POLK, 2003).

O HUOP tem caráter público e possui convênio com o Sistema Único de Saúde, e os valores por procedimentos clínicos e cirúrgicos são reembolsados normalmente abaixo do preço de mercado. Portanto esta demonstração de consumo e gastos com uma classe de drogas que está entre as mais utilizadas pelos hospitais é extremamente importante. Baseado nestas informações seria possível redirecionar recursos e medidas de controle para promover o uso racional dos antimicrobianos na instituição.

Foi observado neste estudo um aumento médio gradativo do uso de antimicrobianos em DDD/100 pacientes-dia ano após ano. Naturalmente alguns antimicrobianos como a ceftriaxona, ciprofloxacino, imipenem e vancomicina, pela complexidade e gravidade dos pacientes, apresentaram aumentos significativos. Este elevado consumo também pode ser observado na Unidade de Terapia Intensiva, Unidade de Quimioterapia e Clínica Médica, onde são atendidos pacientes mais graves e que, portanto, utilizam maior número de antimicrobianos.

Quanto aos gastos, observou-se um aumento após o ano de 1999, mantendo um padrão de aumento regular até o ano de 2003. Entretanto, no ano de 2004 observou-se um aumento abrupto com o custo destes antimicrobianos.

Desta forma, este estudo beneficia não somente o HUOP, mas outras instituições de ensino, no sentido de direcionar políticas de controle do uso de antimicrobianos, auxiliar o setor administrativo na previsão orçamentária para a programação de compras destes medicamentos, rever as medidas de controle de infecção hospitalar e promover o uso racional de antimicrobianos. O conhecimento dos padrões de consumo destas drogas fornece argumentos para aprimorar a

racionalização no uso de antimicrobianos na instituição.

CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

1. Os antimicrobianos mais consumidos no HUOP no período estudado foram a amicacina e ceftriaxona.
2. Ao analisar o consumo geral de todos os antimicrobianos selecionados observou-se um aumento progressivo em DDD/100 pacientes-dia, ano após ano: 9,21 em 1999; 10,37 em 2000; 19,25 em 2001; 20,53 em 2002; 20,84 em 2003 e 25,08 em 2004.
3. Observou-se um aumento de aproximadamente 30% no volume de atendimentos realizados no HUOP ($p \leq 0,0001$).
4. Entre as unidades analisadas, a UTI apresentou o maior consumo médio dos antimicrobianos analisados, seguida das Unidades de Quimioterapia e Clínica Médica.
5. Na análise do impacto financeiro observou-se um aumento drástico dos gastos totais com os antimicrobianos quando comparado com o período inicial do estudo (R\$ 98,89 média anual de 100 pacientes-dia em 1999) em relação ao período final (R\$ 731,26 média anual de 100 pacientes-dia em 2004).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ-LERMA F. **Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit.** Intensive Care Med 1996; 22:387-394

ANDRADE SS, JONES RN, GALES AC, SADER HS. **Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosas* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001).** Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 140-141.

ANVISA. **Infecção Hospitalar..** Disponível em:
URL <<http://www.anvisa.gov.br/correlatos/serv/infec.htm>> Acesso em 20-06-2003.

BARTH, A.L., BARROS, E., Machado, A. **Estrutura, Fisiologia e Classificação Bacteriana.** In: Antimicrobianos: consulta rápida. BARROS, E.. et al.. 3.ed. – Porto Alegre: Artemed Editora, 2003.

Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2616, 12 de Maio de 1998.** Diário Oficial, Brasília, 1998.

BORGES FILHO GM., MOREIRA PA., VIEIRA LS., BETTCHER L., COSTA ML., REIS AMM.. **Evolução do consumo de antimicrobianos no Hospital Municipal**

de Contagem/MG. Brazilian Journal of Infection Diseases, 2005. 9 (Suppl.1): S88

CAPELLÃ D, LAPORTE JR.. **Métodos empregados em estudos de utilização de medicamentos.** In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S (eds). Epidemiologia de medicamentos. Princípios Gerais. São Paulo – Rio de Janeiro: HUCITEC-ABRASCO, 95-113, 1994.

CARMELI, Y. et al. **Emergence of antibiotic-resistance Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents.** Antim Agents Chemother, [S.I], v. 43,p.1379-1382,1999.

CASTRO,M.S.; PILGER,D.; FERREIRA,M.B.C.; KOPITKE, L.. **Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996.** Revista de Saúde Pública. São Paulo, v.36, nº 5, p.553-558, Outubro 2002.

CASTRO NETO, M. Bactérias Multirresistentes. In COUTO, R.C.; PEDROSA, T.M.G.; NOGUEIRA, J.M.. **Infecção Hospitalar-Epidemiologia e Controle.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999.

CARLING P., FUNG T., KILLINO A., TERRIN N., BARZA M.. **Favorable Impact of a Multidisciplinary Antibiotic Management Program conducted during 7 years.** Infection Control and Hospital Epidemiology. September 2003; 24(9): 699-705.

CAVALCANTE AJW., FOGAÇA VB., RAIHER S., SANTOS RS., PAGASSINI

PAE., HALLAGE NM.. **Análise das prescrições de antimicrobianos no Hospital Estadual Mário Covas.** Brazilian Journal of Infection Diseases, 2005. 9(Supl.1):S161

CHAMBERS, H.F. Agentes Quimioterápicos. In: KATZUNG, B.G.. **Farmacologia Básica e Clínica.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2002.

CHAMBERS, HF. SANDE, MA. **Fármacos Antimicrobianos.** In: Goldman e Gilman's. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9ª edição. Mc Graw Hill, 1996.

COHEN-KITZES R., KOOS D., LEVY M. **Patterns of systemic antibiotic use in a tertiary hospital in Israel in the years 1998-2000.** International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2004; 42(4): 246-252

COOK PP., CATROU PG., CHRISTIE JD., YOUNG PD., POLK RE.. **Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004; 53(5): 853-859.

COUTO, R.C.; PEDROSA, T.M.G.; NOGUEIRA, J.M.. **Infecção Hospitalar e outras complicações não infecciosas da doença.** Epidemiologia, Controle e Tratamento. 3ª ed. São Paulo: Medsi, 2003.

CORREA TM., SANTOS MC.. **Avaliação do uso de antimicrobianos em uma unidade de referência para doenças infecciosas e parasitárias.** Brazilian Journal of Infection Diseases, 2005. 9 (Suppl.1):S90.

ENA, J. **Optimal use of antibiotics.** In: Wenzel RP ed. Prevention and control of nosocomial infections. 3rd. Ed. Baltimore: Willians & Wilkins, 323-338, 1997.

FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.; RIBEIRO FILHO, N.. **Infecção Hospitalar e suas interfaces na área de saúde.** São Paulo: Editora Atheneu, 2000.

FREITAS FHA., FERREIRA FILHO H., JUKEMURA EM., PROENÇA FO., FURTADO JJD.. **Avaliação do uso de antimicrobianos em unidades cirúrgicas do Hospital Heliópolis.** Brazilian Journal of Infection Diseases, 2005. 9 (Suppl.1): S89.

FOLLADOR W. **Farmacoeconomia aplicada.** In: Maia Neto, JF.. Farmácia Hospitalar e suas interfaces com a saúde. São Paulo: RX, 2005. 175-193p.

GOMES, M.J.M; REIS, A.M.M.. **Ciências Farmacêuticas - Uma abordagem em farmácia hospitalar.** Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2000.

GOULD, IM., **Antibiotic polices and control of resistance.** Curr Opin Infect Dis. 2002;15:395-400.

HIDALGO, S.R. **Análise do perfil de consumo de antimicrobianos em um hospital de ensino.** Tese de mestrado Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina, 2003.

HUEI, HI., Diogo Filho A; Abreu N.; Campos JO.. **Prescrição de antibióticos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), nos anos de 1984 e 1985.** In FERNANDES, A.T.. Infecção Hospitalar e suas interfaces na área de saúde. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.

JOHN, JF., FISHMAN, NO.. **Programmatic role of infections diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital.** Clin Infect Dis. 1997; 24:471-85.

KUNIN CM. **Problems in antibiotic usage.** In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. Principles and practice of infections diseases. 3rd ed. New York, NY: Churchill Living-stone, 1990; 427-434.

LAPORTE, JR.; TOGNONI, G. **Princípios de epidemiología del medicamento.** 2ed. Barcelona: Masson Salvad Medicina, 1993, 269 p.

LAPORTE, JR.; TOGNONI G., ROSENFELD S.. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais.** São Paulo, 1989. Hucitec – Abrasco, 264p.

LEE, D., BERGMAN U. **Studies of Drug utilization.** In: Strom BL.

Pharmacoepidemiology, 2^a ed. Stamford: Willey, 279-393, 1994

LÓPEZ-MEDRANO, F; JUAN RS; SERRANO O; CHAVES F; LUMBRERAS C; et al. **PACTA: Efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales.** Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23(4); 186-90.

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.

MACHADO, A.. BARROS, ELVINO.. **Princípios básicos do uso dos antimicrobianos.** In Antimicrobianos: consulta rápida. BARROS, E.. et al.. 3.ed. – Porto Alegre: Artemed Editora, 2003.

MARANGONI, DV.. **Análise do emprego de antibióticos no Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de agosto à outubro de 1979.** Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: UFRJ, 1989.

MARÇAL, A. A. S. **Infecção Hospitalar.** Disponível em:

<http://corporativo.bibliomed.com.br/lib/.html>>. Acesso em 06-06-2003.

MARIN, N. (org). **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais.** Organizado por Nelly Marin et al. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MAROTHI YA, AGNIHOTRI H, DUBEY D. **Enterococcal resistance – An overview.** Indian J Méd Microbiol 2005;23:241-219.

MARR JJ., MOFFET HL., KUNIN CM.. **Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospital: a statement by the Infections Diseases Society of America.** J. Infect Dis. 1988;157:869-76.

MARTINS LF., HINRICHSSEN SL., MARTINS RC., SOUZA ATF., LIMA CFT., LIRA MC., MOURA L.. **Farmacovigilância em uma unidade de terapia intensiva.** Brazilian Journal of Infection Diseases 2005. 9 (Suppl.1)S89.

MENDES, C; OPLUSTIL C; SAKAGAMI E; TURNER P; KIFFER C and MYSTIC Brazil Group. **Antimicrobial Susceptibility in Intensive Care Units: MYSTIC Program Brazil 2002.** BJID 2005; 9(1): 44-51.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Infecção Hospitalar.** Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/2616_98.htm Acesso em 20-06-2003.

MONNET DI; SORENSEN TL. Interpreting the effectiveness of a national antibiotic policy and comparing antimicrobial use between countries. J. Hosp. Infect. 1999, 43: 239-242.

MURTHY, R. **Implementation of Strategies to Control Antimicrobial Resistance**. CHEST, 119 (2) Fevereiro, 2001.

NÁJERA, LH., BLASCO, AC., SANZ, MU. et al. **Trends in antimicrobial utilization at a Spanish general hospital during a 5 year period**. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2003; 12:243-247.

OLIVEIRA, MCB. **Avaliação da Implantação de um Serviço de racionalização do uso de antimicrobianos comparando com modelo desenvolvido em Hospital Universitário de referência** – tese de doutorado UNIFESP – 2002.

OLIVEIRA, TC.; BRANCHINI, NLM. **Uso inadequado de antimicrobianos e custos hospitalares: estudo em hospital de pequeno porte no interior de São Paulo**. J. Bras. Méd, 69: 97-108, 1995.

PALADINO, J.A.. **Controle de antibióticos**. Disponível em : [http:<www.ccih.med.br/prog-controle-antibiótico.html.>](http://www.ccih.med.br/prog-controle-antibiótico.html) Acessado em: 20/10/2003.

PAULI, D.S.; BIAZIN, C.C.C.; BALDY, JLS; VITTORI et al. **Prescrição de Antimicrobianos no Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, da Universidade Estadual de Londrina, no ano de 1988**. Semina; 11(2): 117-24, Junho, 1990. tab.

PANNUTI, CS.; GRINBAUM R.. **An overview of nosocomial infection control in Brazil.** Infect Control Hosp Epidemiol 16:170-74, 1995.

PEREIRA, C.A.P.; CORREA, L.. **Controle de Antimicrobianos no ambiente hospitalar.** In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R.. Tratado de Infectologia. São Paulo: Editora Atheneu, 1996.

PEREIRA LMP., PHILLIPS M., RAMLAL H., TEEMUL K., PRABHAKAR P.. **Third generation cephalosporin use in a tertiary hospital in Port of Spain, Trinidad: need for an antibiotic policy.** BMC Infectious Diseases. 2004, 59 (4): 1471-2334.

PESTOTNIK, SL.; CLASSEN DC.; EVANS RS.; et al. **Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes.** Ann Intern Med 1996; 124:884-890.

POLK RE. **Measuring antibiotic use and resistance.** In: Wenzel RP. Prevention and control of nosocomial infections. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003, 4th ed., chapter 13:152-165.

PRADE S.S, OLIVEIRA S.T.; RODRIGUES R.; NUNES F.A.; MARTINS NETO E.; FELIX J.Q.; PEREIRA M.; GADELHA M.Z.; BORBA E.A.; MENDES. **Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários.** Ver Contr Inf Hosp. MS. 1995; 2: 11-24.

PROENÇA FO., JUKEMURA EM., FREITAS FHA., FERREIRA FILHO H., FURTADO JJD.. **Avaliação do uso de antimicrobianos na clinica de cirurgia vascular do Hospital Heliópolis.** Brazilian Journal of Infection Diseases 2005. 9(Suppl.1):S89.

ROSA, M.B.; REIS, A.M.M.. **A Farmácia e o Controle das Infecções Hospitalares.** In: GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M.. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.

RODRIGUES EAC; MENDONÇA JS; AMARANTE JMB; ALVES FILHO MB; GRINBAUM RS & RICHTMANSS R. **Infecções hospitalares prevenção e controle.** Sarvier, São Paulo, p. 561-570, 1997.

SADER HS; MENDES RE., GALES AC, JONES RN; PFALLER MA., ZOCCOLI C, SAMPAIO J. **Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros – Resultados do Programa SENTRY, 1997 e 1998.** J Pneumol 27(2) – mar-abr de 2001.

SADER HS., GALES AC., PFALLER MA., MENDES RE., ZOCCOLI C., BARTH A., JONES RN.. **Summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program.** Braz. J. Infect. Dis. 2001; 5(4): 200-214.

SHANKAR, P.R. et al. **Investigation of antimicrobial use pattern in the**

intensive treatment unit of a teaching hospital in western Nepal. AJIC, 2003; 31(7):410-414.

SANTOS EF; SILVA AE; PINHATI HMS; MAIA MO.. **Effectiveness of the Actions of Antimicrobial's control in the Intensive Care Unit.** BJID, 2003; 7(5): 290-296.

SANTOS EF, LAURIA-PIRES L., PEREIRA MG., SILVA AE., RODRIGUES IP., MAIOA MO. **Padrão de utilização de antibacterianos em unidade de terapia intensiva geral do Distrito Federal.** Brazilian Journal of Infection Diseases, 2005. 9 (Suppl1): S86.

SIMÕES, M.J.S. **Estudos de Utilização de Medicamentos.** In:. Castro, L.L.C. Fundamentos de Farmacoepidemiologia: Uma introdução ao estudo de Farmacoepidemiologia. Campo Grande: { Grupo de Pesquisa em Uso Racional de Medicamentos. GRUPURAM}, 2001.

TAVARES, WALTER. **Manual de antimicrobianos e quimioterápicos antiinfeciosos.** 2^a ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1999.

TEMPONI EF., CASTRO NETO M., OLIVEIRA CM., VALENTINI MV.. **Análise do uso dos principais antimicrobianos prescritos em um centro de terapia intensiva de referência para terapêutica.** Brazilian Journal of Infection Diseases 2005. 9 (Suppl.1):S88.

VASCONCELOS, RF. **Prevalência de doentes infectados e uso de antimicrobianos em Hospital Universitário, 1974.** São Paulo: Rev Hosp Clin Fac. Méd, 31:208-214, 1976.

WEINSTEIN RA. **Controlling Antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics.** Emerging Infec Dis 2001;7(2):188-92.

WEY, SB.; MEDEIROS, EAS.; PIGNATARI, AC.. Infecções hospitalares: Princípios Gerais para Prevenção e Controle. In: VERONESI R, FOCACCIA R. **Tratado de Infectologia.** São Paulo: Editora Atheneu, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATIO: **WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance.** 2001. Disponível em: <[http://www.who.int/emc-documents/antimicrobial resistance/docs/EGlobal Strat.pdf](http://www.who.int/emc-documents/antimicrobial%20resistance/docs/EGlobal%20Strat.pdf) htm> Acesso em 09-11-2005.