

# Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996

## Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996

Mauro Silveira de Castro<sup>a</sup>, Diogo Pilger<sup>a</sup>, Maria Beatriz Cardoso Ferreira<sup>b</sup> e Luciane Kopittke<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Produção e Controle de Medicamentos da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS). Porto Alegre, RS, Brasil. <sup>b</sup>Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRS. Porto Alegre, RS, Brasil

### Descritores

Dose diária definida. Uso de medicamentos. Antibióticos. Farmacoepidemiologia. Hábitos de consumo de medicamentos. Pacientes internados. Análise por conglomerados. Hospitais universitários.

### RESUMO

#### Objetivo

Uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso de medicamentos está relacionada à utilização de antimicrobianos. Nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados na monitorização de ações sobre o uso racional de medicamentos. São, também, limitados os dados sobre o uso daqueles agentes em hospitais. Assim realizou-se estudo para determinar os padrões de uso de antimicrobianos em hospital num período de sete anos (1990 a 1996).

#### Métodos

O estudo foi realizado em um hospital universitário, terciário, com 690 leitos, localizado em Porto Alegre, RS. Os registros hospitalares foram revisados visando identificar o consumo de antimicrobianos por pacientes internados, sendo os resultados expressos em dose diária definida (DDD) por 100 leitos-dia. A análise de conglomerados foi realizada para determinar as tendências de consumo dos agentes individuais.

#### Resultados

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 lincosaminas (3,1%). Estes grupos foram responsáveis por cerca de 90% do consumo. A análise de conglomerados do uso de antimicrobianos mostrou 13 grupos principais de tendência de consumo.

#### Conclusões

O consumo de antimicrobianos cresceu no período avaliado, sendo expressivamente mais alto em comparação com o relatado em outros estudos. Quando novas alternativas terapêuticas foram disponibilizadas no hospital, o uso de medicamentos antigos decresceu e, em alguns casos, existiu manutenção dos níveis de consumo. Quando foi realizada intervenção específica como uma campanha para o uso correto de cefoxitina, as mudanças esperadas ocorreram.

### Keywords

Drug utilization. Antibiotics. Pharmacoepidemiology. Drug use habits. Inpatients. Cluster analysis. Hospital/University. Defined daily dose.

### Abstract

#### Objective

There is a worldwide concern about rational drug use, more specifically related to antimicrobial utilization. In developing countries, few resources are intended for

### Correspondência para/ Correspondence to:

Mauro Silveira de Castro  
Caixa Postal 757  
90001-000 Porto Alegre, RS, Brasil  
E-mail: castro@farmacia.ufrgs.br

Recebido em 4/6/2001. Reapresentado em 14/2/2002. Aprovado em 22/5/2002.

*monitoring on rational drug use. Moreover, there are limited data on the use of antimicrobial agents in hospitals. A study was carried out to describe patterns of use of antimicrobial agents over a 7-year period (1990 to 1996).*

#### **Methods**

*The study was conducted in a 690-bed tertiary care university hospital in Porto Alegre, Brazil. Hospital records were reviewed to identify inpatient antibiotics use. Results were expressed in defined daily dose per 100-beds/day. Cluster analysis was performed to determine the trends in use of individual agents.*

#### **Results**

*Antimicrobials use increased year after year, from 83.8 DDD per 100 beds-day in 1990 to 124.58 DDD per 100 beds-day in 1996. Penicillins were the drug group mostly used (39.6%), followed by cephalosporins (15.0%), aminoglycosides (14.4%), sulfonamides (12.8%), glycopeptides (3.6%), and lincosamides (3.1%). These groups were responsible for around 90% of all agents used. The use of antimicrobial agents was divided into thirteen groups based on cluster analysis.*

#### **Conclusions**

*Antimicrobial use increased dramatically in the study period, and this increase was significantly higher when compared to other studies. When newer alternative agents became available in the hospital, the use of already existing drugs decreased and in some cases remained relatively stable. After implementing specific interventions, such as an effort for the correct use of cefoxitin, the expected changes in use were observed.*

## INTRODUÇÃO

Uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso racional de medicamentos está relacionada à utilização de antimicrobianos. O aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta dificuldades no manejo de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais.<sup>4,11</sup> Nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados na monitorização de ações sobre o uso racional de antimicrobianos. Além disso, existem dados limitados sobre o uso desses agentes em hospitais, não sendo o cenário brasileiro diferente.

Assim, torna-se necessário estabelecer mecanismos de vigilância sobre o uso de antimicrobianos. Apesar das bases que fundamentam seu uso racional terem sido amplamente discutidas e enfatizadas na literatura,<sup>2,10,12</sup> ainda detectam-se preocupantes situações de mau uso. Paralelamente, parece não haver ainda aceitação adequada das políticas de comissões de controle de infecção e de farmácia e terapêutica em hospitais.

O presente trabalho pretende contribuir para o diagnóstico desta situação, por meio da determinação de tendências do consumo de antimicrobianos em um hospital universitário brasileiro, comparando com os achados da literatura referentes a outros países.

## MÉTODOS

### **Cenário**

O estudo foi realizado em um hospital universitário de Porto Alegre, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no período de 1990 a 1996. O hospital é de porte especial, presta atendimento terciário em mais de 690 leitos e está estruturado em Bloco Cirúrgico Central, Centro Cirúrgico Ambulatorial, Centro Obstétrico, Unidade de Tratamento Intensivo de Adulto, Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico, Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal, Emergência, Unidades de Internação e outras áreas de atendimento. Além disso, possui programas de transplante de medula óssea e de órgãos, bem como realiza outros procedimentos de alta complexidade.

No período estudado o hospital possuía um formulário farmacoterapêutico em que se encontravam selecionados antimicrobianos, segundo as necessidades e critérios de evidências clínicas que embasavam seu emprego racional. Alguns desses agentes eram classificados como de uso restrito. Quanto à política de compras, não possuía caráter de restrição quanto ao custo do medicamento, desde que tivesse sido selecionado segundo os critérios estabelecidos em nível institucional.

Para a utilização dos medicamentos de uso restriti-

to, fazia-se necessário o preenchimento de um formulário, que era analisado pelos agentes executivos (dois médicos) da Comissão de Farmácia e Terapêutica e da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. O único critério explícito definido previamente e aprovado pelas citadas Comissões foi a indicação apropriada para a prescrição de cada medicamento de uso restrito.

Os dados analisados pelos executivos das comissões eram: indicação de uso, dose, via de administração e duração da terapia proposta. Nessa avaliação, não foram autorizados aproximadamente 4% dos pedidos de utilização de medicamentos de uso restrito.

Em 1996, a categoria de antimicrobianos de uso restrito incluía cloranfenicol, tianfenicol, amoxicilina com inibidor enzimático, ticarcilina, cefoxitina, cefuroxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima, aztreonam, meropenem, imipenem com inibidor enzimático, novos macrolídeos, amicacina, tobramicina, novas fluoroquinolonas e glicopeptídeos.

O estudo realizado foi descritivo e retrospectivo, em que se avaliou o uso de antimicrobianos no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1996, segundo os registros eletrônicos de consumo de medicamentos do hospital. O consumo daqueles agentes foi examinado em todas as áreas da instituição, sendo os resultados expressos em dose diária definida (DDD) por 100 leitos-dia, por ano.

Utilizou-se a DDD para medicamentos anti-infecciosos gerais incluídos no *ATC Index With DDD's 1997*.<sup>17</sup> A DDD por 100 leitos-dia foi calculada segundo as recomendações do *Nordic Council on*

*Medicines*.<sup>1</sup> Os dados referentes ao número de leitos ativos e suas taxas de ocupação anuais foram obtidos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística em Saúde do hospital.

A DDD por 100 leitos-dia foi calculada para cada medicamento e por grupo conforme a Classificação Química, Terapêutica e Anatômica.<sup>17</sup> O grupo das cefalosporinas foi dividido em três subgrupos, conforme sua geração. A primeira geração consistiu de cefalexina e cefalotina, a segunda de cefoxitina e cefuroxima, enquanto cefotaxima, ceftazidima e ceftriaxona foram classificadas como de terceira geração. O grupo dos novos beta-lactâmicos incluiu agentes monobactâmicos (aztreonam) e carbapenêmicos (meropenem e imipenem). Para um melhor entendimento, foram estudadas separadamente as penicilinas pseudomonicidas e penicilinas de amplo espectro.

### Análise estatística

A análise de conglomerado (ou análise de *Cluster*)<sup>5</sup> representa um grupo de técnicas estatísticas e empíricas que tem o propósito de identificar subgrupos homogêneos a partir das variáveis estudadas, dentro de uma amostra heterogênea e foi utilizada para comparar a evolução do uso de medicamentos com o passar dos anos. A análise hierárquica de conglomerado foi usada no presente estudo para classificar tendências de uso de antimicrobianos. A formulação dos grupos de tendência foi definida pela escolha do investigador, baseada em uma medida de similaridade e um algoritmo que fornece elementos para a junção dos dados individuais observados.

Primeiramente foi calculada a correlação de Pearson

**Tabela** - Consumo de antimicrobianos, expresso em dose diária definida por 100 leitos-dia, no período de 1990 a 1996.

Antimicrobianos	DDD por 100 leitos-dia (média ± DP)	Valores mínimo e máximo
<i>Aminoglicosídeos</i>	15,03±1,57	(13,00-17,02)
<i>Lincosâmicas</i>	3,25±0,42	(2,69-3,89)
<i>Macrolídeos</i>	1,63±0,71	(0,56-2,60)
<i>Novos β-lactâmicos</i>	1,41±0,47	(0,64-1,95)
<i>Carbapenêmicos</i>	1,39±0,45	(0,64-1,90)
<i>Monobactâmicos</i>	0,02±0,02	(0,01-0,05)
<i>Agentes tuberculostáticos</i>	1,19±0,23	(0,93-1,49)
<i>Sulfonamidas</i>	13,34±1,70	(10,13-15,21)
<i>Derivados imidazólicos</i>	2,99±1,71	(1,21-6,32)
<i>Glicopeptídeos</i>	3,73±1,53	(1,89-6,10)
<i>Fluoroquinolonas</i>	2,55±1,93	(0,42-5,61)
<i>Tetraciclina</i>	1,64±0,91	(0,36-2,68)
<i>Anfenicóis</i>	0,66±0,47	(0,19-1,27)
<i>Penicilinas</i>	41,38±3,56	(36,48-45,86)
Penicilinas de amplo espectro	16,69±3,87	(11,62-21,35)
Penicilinas resistentes à β-lactamase	8,34±1,01	(7,30-9,69)
Penicilinas pseudomonicidas	0,87±0,51	(0,19-1,75)
Penicilinas sensíveis à β-lactamase	15,49±2,43	(10,72-18,45)
<i>Cefalosporinas</i>	15,73±3,30	(10,87-20,15)
Primeira geração	8,78±1,00	(7,60-10,20)
Segunda geração	1,45±0,64	(0,60-2,27)
Terceira geração	5,49±2,62	(1,39-8,66)
Total dos antimicrobianos	104,54±15,82	(83,8-124,58)

entre os medicamentos. A seguir, aplicou-se o algoritmo aglomerativo *Compleat Linkage* para formar os grupos. Estes foram compostos pela análise do dendrograma, utilizando o *Complete Linkage* e o *vertical icicle* pelo Método de Ward.<sup>5</sup>

## RESULTADOS

Durante o período de estudo, ocorreu um aumento do uso de antimicrobianos, em DDD por 100 leitos-dia, ano após ano: 83,8 em 1990; 87,03 em 1991; 98,74 em 1992; 107,21 em 1993; 108,49 em 1994; 121,98 em 1995 e 124,58 em 1996.

As penicilinas foram o grupo de medicamentos mais utilizado (39,6%), seguido por cefalosporinas (15,0%), aminoglicosídeos (14,4%), sulfonamidas (12,8%), glicopeptídios (3,6%) e lincosamidas (3,1%). Estes grupos foram responsáveis por aproximadamente 90% do consumo total de antimicrobianos. Na Tabela, apresentam-se as médias de consumo dos grupos de antimicrobianos, expressos em dose diária definida por 100 leitos-dia de 1990 até 1996.

As Figuras de 1 a 4 apresentam a tendência observada de uso de antimicrobianos. Após examinar os aglomerados resultantes dos algoritmos *Complete Linkage* e *Ward*, a tendência de uso pôde ser dividida em 13 grupos. Os perfis da análise de conglomerados foram examinados levando-se em consideração sua perspectiva de uso.

### Grupos com padrões específicos de uso

Grupo 1 (Figura 1) - Os medicamentos deste grupo caracterizaram-se pelo significativo aumento de uso. Desde sua introdução, meropenem (em 1995), amoxicilina com inibidor enzimático (em 1993), amoxicilina (em 1993), metronidazol (em 1994) e ticarcilina (em 1994) tiveram um forte crescimento em seu consumo. Metro-

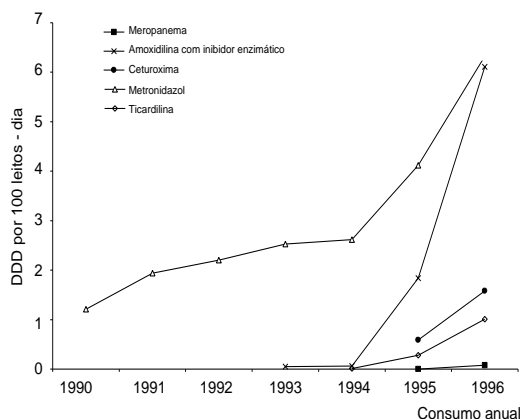


Figura 1 - Antimicrobianos com significativo aumento de uso desde 1994.

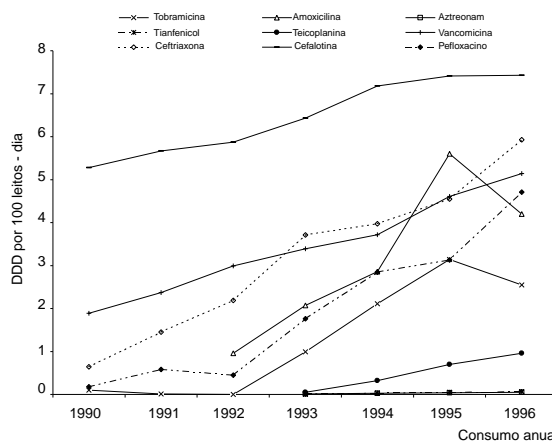


Figura 2 - Antimicrobianos com constante aumento de uso, 1990-1996.

ram um forte crescimento em seu consumo. Metro-

Grupo 2 (Figura 2) - A amoxicilina começou a ser usada em 1992, e aztreonam, tianfenicol e teicoplanina em 1993. Estes medicamentos, junto com tobramicina, vancomicina, ceftriaxona, cefalotina e pefloxacino, tiveram um constante aumento de uso, apesar da diminuição no uso de tobramicina e amoxicilina observado no último ano.

Grupo 3 - O consumo de clindamicina, rifamicina, cefotaxima, roxitromicina (introduzida em 1995) e claritromicina (introduzida em 1994) permaneceu estável desde 1995.

Grupo 4 - O uso de eritromicina, imipenem com inibidor enzimático, ceftazidima, sulfametoxazol e trimetoprim, norfloxacino e doxiciclina teve expressivo aumento entre 1992 e 1993, permanecendo estável nos outros anos.

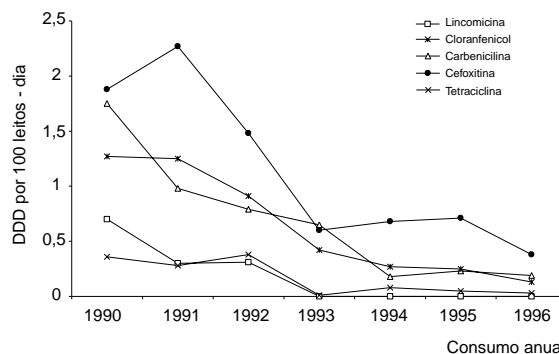


Figura 3 - Antimicrobianos com significativo decréscimo de uso, 1990-1996.

Grupo 5 (Figura 3) - Lincomicina, carbenicilina, tetraciclina, cloranfenicol e cefoxitina tiveram um significativo decréscimo em seu uso. Lincomicina virtualmente desapareceu do cenário clínico durante o período em estudo.

Grupo 6 - Azitromicina (introduzida em 1993) e cefalexina tiveram um aumento temporário de consumo em 1995, seguido de um decréscimo em 1996, abaixo do padrão anterior de uso.

Grupo 7 - Rifampicina, benzilpenicilina G, benzilpenicilina potássica, ampicilina, benzilpenicilina benzatina e fenoximetilpenicilina tiveram um modesto decréscimo de uso a partir de 1995, seguido de um decréscimo marcante em 1996.

#### Antimicrobianos com diferentes padrões de uso (Figura 4)

Grupo 8 - O consumo de amicacina permaneceu estável desde 1991.

Grupo 9 - O uso de oxacilina ficou relativamente estável a partir de 1994 e teve um pequeno aumento após.

Grupo 10 - Gentamicina apresentou um padrão estável de uso.

Grupo 11 - Sulfadiazina apresentou variações de uso, aumentando ou diminuindo de ano para ano.

Grupo 12 - O consumo de neomicina permaneceu relativamente constante com pequeno decréscimo após 1994.

Grupo 13 - Ácido nalidíxico apresentou um padrão constante de baixo uso.

Observou-se que o aumento significativo de uso de um agente ou de um grupo farmacológico nem sempre determinou aumento concomitante no consumo total de antimicrobianos. Por exemplo, o uso de macrolídeos, novos beta-lactâmicos, derivados

imidazólicos, glicopeptídeos, fluoroquinolonas e tetraciclina aumentou bastante, mas esses medicamentos responderam por uma pequena proporção do consumo de antimicrobianos no período de estudo. Apenas as cefalosporinas de terceira geração, os aminoglicosídeos e as aminopenicilinas tiveram um aumento relativo de consumo e foram os antimicrobianos mais utilizados. Medicamentos tuberculostáticos e sulfonamidas tiveram aproximadamente o mesmo incremento de uso. O decréscimo de uso ocorreu com lincosaminas, anfencóis e benzilpenicilinas.

#### DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram a ocorrência de um consumo médio de antimicrobianos de 104,54 DDD por 100 leitos-dia (variando de 83,8 a 124,58) no período avaliado. Estes valores são significativamente superiores em comparação com aqueles encontrados em outras pesquisas.<sup>7,13</sup> Alguns estudos europeus relataram uma média de consumo entre 34,1 a 75,77 DDD por 100 leitos-dia, avaliando um total de 101 hospitais estudados.<sup>3,8,9</sup> Dados sobre o consumo em DDD em hospitais nacionais não estavam disponíveis na literatura quando da revisão. Sugere-se que o alto consumo de antimicrobianos aqui verificado deva-se a hábitos de prescrição, inadequada adesão a normas de uso apropriado, pouca experiência em programas de avaliação do uso de medicamentos<sup>16</sup> e à complexidade dos procedimentos hospitalares<sup>6,15</sup> realizados.

Com relação ao percentual de uso de cada grupo ou agente, dados do Ministério da Saúde sobre o uso de antimicrobianos em hospitais brasileiros<sup>14</sup> (de até 300 leitos), prestadores de serviços para o Sistema Único de Saúde, mostram as cefalosporinas como o grupo de antimicrobianos mais prescritos (31,1%), seguido por penicilinas (25,4%), aminoglicosídeos (18,5%), cloranfenicol (6,9%), sulfonamidas (4,8%), metronidazol (3,0%), quinolonas (2,6%) e glicopeptídeos (2,0%). Não há dados sobre padrão de consumo em hospitais com maior número de leitos. Sugere-se que a diferença observada deva-se ao controle de uso no hospital em estudo das cefalosporinas de segunda e terceira gerações, de cloranfenicol e quinolonas, conforme relatado na metodologia.

A análise de conglomerados possibilitou estabelecer padrões diferenciados de uso de antimicrobianos. Alguns medicamentos, tais como neomicina, cloranfenicol e cefoxitina tiveram seu uso diminuído como resultado de ações mais específicas das duas comissões, de Farmácia e Terapêutica e de Controle de Infecção Hospitalar, como campanhas para o uso racional de antimicrobianos, reu-

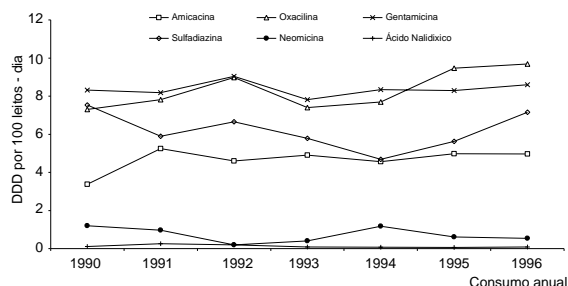


Figura 4 - Antimicrobianos com outros padrões de uso, 1990-1996.

niões e ações de orientação dirigidas aos prescritores.

Outros antimicrobianos tiveram um acréscimo de uso durante o período avaliado, tais como tobramicina, imipenem e sulfametoxazol e trimetoprim. Este acréscimo pode ser relacionado a diferentes fatores, como o hospital ser referência para o atendimento de doenças específicas, como fibrose cística e Aids e a resistência esperada de organismos a penicilinas ou cefalosporinas de primeira e segunda gerações.

Em resumo, o consumo de antimicrobianos aumentou drasticamente na instituição, no período estudado. Quando novas alternativas terapêuticas foram colocadas a disposição e utilizadas no hospital, o uso de alguns medicamentos já empregados para a mesma situação clínica decresceu. Quando uma intervenção específica foi realizada, as mudanças esperadas ocorreram. O emprego da metodologia utilizada permitiu visualizar o contexto do consumo de antimicrobianos de uma forma mais precisa, possibilitando verificar se ações corretivas alcançaram seus objetivos em linhas gerais.

## REFERÊNCIAS

1. Alvarez IR. Estudios de utilización de medicamentos. In: Arancibia A et al, editores. *Fundamentos de farmacia clínica*. Santiago: Universidad de Chile; 1993. p. 299-308.
2. Barriere SL. Selection of antimicrobial regimens. In: Di Piro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke GR, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 2nd ed. New York: Elsevier; 1992. p. 1508-23.
3. Cobos Garcia FJ, Cameán Fernandez M, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ, Tarín Remohí MJ, Muñoz Muñoz N et al. Utilización de antimicrobianos en los hospitales públicos de Andalucía: 1995-1996. *Farm Hosp* 1997;21:272-82.
4. Eickhoff TC. Antibiotics and nosocomial infections. In: Bennet JV, Brachman PS, editors. *Hospital infections*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1992. p. 245-64.
5. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL. *Multivariate data analysis with readings*. 2nd ed. New York: Macmillan Publishing Company; 1987. p. 449.
6. Heineck I, Schenkel E, Ferreira MBC. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for three commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control* 1999;27:296-300.
7. Huth TS, Burke JP. Infections and antibiotic use in a community hospital, 1971-1990. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12: 525-34.
8. Janknegt R, Wijnands WJA, Caprase M, Brandenburg W, Schuitenmaker MG, Stobberingh E. Antimicrobial drug use in hospitals in the Netherlands, Germany and Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;11:832-8.
9. Kiivet RA, Dahl ML, Llerena A, Maimets M, Wettermark B, Berecz R. Antibiotic use in 3 European university hospitals. *Scand J Infect Dis* 1998;30:277-80.
10. Moellering RC Jr. Principles of antiinfective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 199-212.
11. Neu HC. Antimicrobial agents: role in the prevention and control of nosocomial infections. In: Wenzel RP, editor. *Prevention and control of nosocomial infections*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 406-19.
12. Neu HC. General therapeutic principles. In: Gorbach SL, Bartelett JG, Blacklow NR, editor. *Infectious diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. p. 153-60.
13. Pallares R, Dick R, Wenzel RP, Adams JR, Nettleman MD. Trends in antimicrobial utilization at a tertiary teaching hospital during a 15-year period (1978-1992). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:376-82.
14. Prade SS, Oliveira ST, Rodriguez R, Nunes FA, Netto EM, Felix JQ et al. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. *Rev Cont Inf Hosp* 1995;2:11-25.
15. Thomas M, Govil S, Moses BV, Joseph A. Monitoring of antibiotic use in a primary and a tertiary care hospital. *J Clin Epidem* 1996;49:251-4.
16. Wannmacher L, Castro MS, Mello ED, Fuchs FD. Análise da real versus a adequada utilização de vancomicina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA* 1993;13:26-32.
17. World Health Organization. *ATC Index with DDD's 1997*. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 1997.