

Impacto da implementação de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos no consumo de teicoplanina: utilização da Dose Diária Definida como ferramenta de verificação

Impact of the Antimicrobial Stewardship Program implementation on the consumption of teicoplanin: use of the Defined Daily Dose as a measuring tool

Allan da S. Nascimento¹; Marcos F. Passaro¹; Priscilla S. de S. Silva¹; Sérgio F. Rodriguez¹; Tácio de M. Lima²; Marília B. Visacri^{3*}

1. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.

2. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro Integrado de Ciências da Saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Autor correspondente: Marília Berlofa Visacri, ORCID: 0000-0003-1433-4768. E-mail: mvisacri@unicamp.br.

Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz - Barão Geraldo, CEP: 13083-887, Campinas, São Paulo, Brasil. Tel: +5519983582498.

Citar: Nascimento A S; Passaro M F; Silva P S; Rodriguez S F; Lima T M; Visacri M B. Impacto da implementação de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos no consumo de teicoplanina: utilização da Dose Diária Definida como ferramenta de verificação. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 3, n. 3, p. X-Y, 2021. DOI:

Data de Submissão: 04/05/2021; Data do Aceite: 03/08/2021

RESUMO

Atualmente, uma das maiores ameaças à saúde pública é a resistência microbiana. Medidas que promovam o uso racional dos antimicrobianos devem ser propostas e ferramentas de vigilância sobre o uso destes medicamentos devem ser utilizadas. O objetivo deste estudo foi utilizar a Dose Diária Definida (DDD) para comparar o consumo de teicoplanina no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, verificando o impacto do consumo após a implementação de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) em um hospital de Grande Porte com Capacidade Extra em Santos-SP. Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo e retrospectivo em que foram incluídas todas as prescrições de teicoplanina para pacientes hospitalizados no período descrito. O PGA foi implementado em março de 2018. O consumo de teicoplanina foi calculado pela DDD, expresso em DDD/1000 pacientes-dia e uma análise foi conduzida comparando o consumo antes e após a implementação do PGA. Nossos resultados mostraram que em 2018, a DDD da teicoplanina teve uma redução de 89,5 (29,9%) e no ano seguinte, teve uma nova queda de 29,1 (13,9%). Ou seja, houve uma redução na DDD de 118,6 (39,6%) em 2 anos. Isso significou uma economia de R\$ 14.305,53, considerando que cada frasco de 400 mg custou R\$ 48,25 (R\$ 120,62/g de teicoplanina). Em conclusão, medidas simples e que não dependam de grandes recursos financeiros são eficientes para reduzir o consumo de antimicrobianos e os gastos na saúde, com melhora indireta na segurança do paciente e qualidade do serviço prestado.

Palavras-chave: Antibacterianos; Gestão de Antimicrobianos; Teicoplanina; Serviço de Farmácia Hospitalar.

ABSTRACT

Currently, antimicrobial resistance is one of the biggest threats to public health. Strategies to promote prudent antibiotic use should be proposed and surveillance tools on the use of these drugs should be used. This study aims to compare the consumption of teicoplanin in the period from January 2017 to December 2019 using Defined Daily Dose (DDD), in order to verify the impact of consumption after the implementation of an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) in a tertiary hospital in Santos's city, Brazil. This is a descriptive, retrospective, and quantitative study that included all medical prescriptions of teicoplanin for inpatients during the period proposed. The ASP was implemented into the hospital in March 2018. The consumption of teicoplanin was calculated by DDD, expressed in DDD/1000 patient-days, comparing the consumption before and after the implementation of the ASP. Our findings showed that the DDD of teicoplanin reduced of 89.5 (29.9%) in the year of 2018, following with a decrease of 29.1 (13.9%) in the year of 2019. Therefore, there was a reduction in the DDD of teicoplanin of 118.6 (39.6%) in two years, generating cost-savings of 14,305.53 Brazilian real, since each 400 mg vial of teicoplanin cost 48.25 Brazilian real (120.62/g of teicoplanin). In conclusion, easy intervention that do not depend on large financial resources are effective to reduce the consumption of antimicrobials and health expenditures, indirectly improving the patient safety and the quality service.

Keywords: Anti-Bacterial Agents; Antimicrobial Stewardship; Teicoplanin; Pharmacy Service, Hospital.

INTRODUÇÃO

Atualmente, uma das maiores ameaças à saúde pública é a resistência microbiana. Estima-se que o número de mortes decorrentes de infecções por bactérias resistentes aos antimicrobianos possa chegar a 10 milhões a cada ano até 2050. O aumento da resistência microbiana ocasionada principalmente pelo uso excessivo e inadequado de antibióticos, de fato, é uma preocupação de ordem mundial (O'NEILL, 2016).

Diante disso, é evidente a necessidade de implementação de programas e políticas que combatam esse problema. Em 2015, no Brasil, foi implantado um Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos. Este, através de uma Diretriz Nacional, visa orientar profissionais da saúde na elaboração e implementação de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) (do inglês *Antimicrobial Stewardship Program*), expressando a recomendação da atuação clínica e de gestão de antimicrobianos pelo farmacêutico, sendo um de

seus objetivos estratégicos para otimizar o uso de antimicrobianos na saúde humana (ANVISA, 2017; BRASIL, 2018).

Ademais, uma das ações recomendadas na Diretriz Nacional é a implementação do uso de indicadores de processo para avaliação do consumo e do uso de antimicrobianos. A Dose Diária Definida (DDD), preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), é uma das medidas mais utilizadas para a mensuração deste consumo (ANVISA, 2017; RETTO et al., 2016; SOUZA et al., 2017).

Um dos antibióticos mais consumidos nos hospitais é a teicoplanina e, portanto, deve ser alvo de intervenções que garantam o seu uso racional. Trata-se de um antimicrobiano da classe dos glicopeptídeos utilizado como alternativa à vancomicina no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas resistentes aos beta-lactâmicos, como o *Staphylococcus aureus*

resistente à metilina (MRSA), e possui a vantagem de causar menos nefrotoxicidade e outros eventos adversos (KATO-HAYASHI et al., 2019), bem como a possibilidade de usá-lo em doses elevadas em concentrações inibitórias mínimas mais altas. Outras vantagens da teicoplanina são a comodidade posológica e a possibilidade de administração pela via intramuscular, que permitem a desospitalização mais segura do paciente, sendo muito utilizada para este fim no Brasil (OLIVEIRA et al., 2016).

O presente artigo é uma comunicação breve ressaltando a importância da implementação de um PGA em hospitais e os seus benefícios. Ainda, será apresentada a experiência clínica de profissionais farmacêuticos de um Hospital de Grande Porte com Capacidade Extra em Santos-SP, a fim de incentivar que demais instituições brasileiras também implementem este programa. Assim, o objetivo deste estudo foi utilizar a DDD para comparar o consumo de teicoplanina no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, verificando o impacto do consumo após a implementação de um PGA.

METODOLOGIA

Descrição do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo e retrospectivo, conduzido em um Hospital de Grande Porte com Capacidade Extra em Santos-SP, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Os critérios de inclusão nesta pesquisa foram todas as prescrições eletrônicas de teicoplanina para pacientes hospitalizados. Foram excluídas as prescrições dos pacientes atendidos no pronto socorro.

Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA)

A partir do ano de 2018, o serviço de farmácia clínica e o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) implementaram um PGA, principalmente com os

antibióticos teicoplanina e vancomicina. Em relação à teicoplanina, o farmacêutico verificava o tempo em dias de prescrição da dose de ataque (400 mg de 12/12 h), a transição para dose de manutenção (400 mg de 24/24 h) e, em casos de não conformidade, entrava em contato com o médico prescritor para sugerir a alteração. Caso não obtivesse sucesso, enviava um alerta ao infectologista para que ele avaliasse a sugestão e decidisse uma conduta. Já a vancomicina começou a ter seus níveis séricos monitorados (vancocinemia) nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) geral, neonatal e pediátrica pelos farmacêuticos clínicos, visando melhorar a efetividade e segurança do tratamento e evitar uma substituição pela teicoplanina, devido a não resposta clínica e/ou níveis séricos desejáveis (concentrações no vale de 15 a 20 mcg/dL) de vancomicina.

Ademais, o programa de desospitalização ganhou novas estruturas e foi destinado uma sala, reformada e exclusiva para infusão terapêutica (administração de antibióticos em pacientes desospitalizados) e treinamento da equipe do Pronto-Socorro e Unidades de Internação para identificar possíveis pacientes elegíveis para desospitalização, com critérios elencados em *check-list* no prontuário, onde eram avaliados parâmetros clínicos, sociais, psiquiátricos e se a antibioticoterapia era o único motivo para a internação.

Coleta e Análise de Dados

O relatório de consumo de produtos por pacientes, disponível no sistema operacional do hospital (MV2000i), foi utilizado para consultar o início do tratamento com teicoplanina de todos os pacientes no período mencionado, verificando-se a posologia do antimicrobiano e o término da dose de ataque, definida pelo infectologista do hospital como, no máximo, 4 dias em 2017. Em 2018 houve uma alteração na recomendação para, no máximo, 5 dias, de acordo com estudos recentes (LEE et al.,

2015; DA COSTA et al., 2020).

O consumo foi calculado através da fórmula $DDD = (A/B)/P*1000$, onde: A = Total do antimicrobiano consumido em gramas (g), no período de tempo considerado; B = dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas (g) para um adulto de 70 Kg, sem insuficiência renal, estabelecida pela OMS (WHOCC, 2021); P = Pacientes-dia, no período de tempo considerado (ANVISA, 2017). O relatório de pacientes-dia foi obtido pelo sistema operacional do hospital, no módulo do MV2000i denominado "Gerenciamento de Internação (PARI)", através do relatório de Estatística Hospitalar. O custo unitário de cada frasco foi obtido através do custo médio do produto, disponível na consulta de produtos do módulo MV2000i denominado "Controle de Estoque (MGES)", no mês de julho de 2021.

Os dados obtidos foram armazenados em planilhas do programa Microsoft Excel®. Foi utilizada estatística descritiva, onde os resultados foram expressos em frequência absoluta e relativa (%).

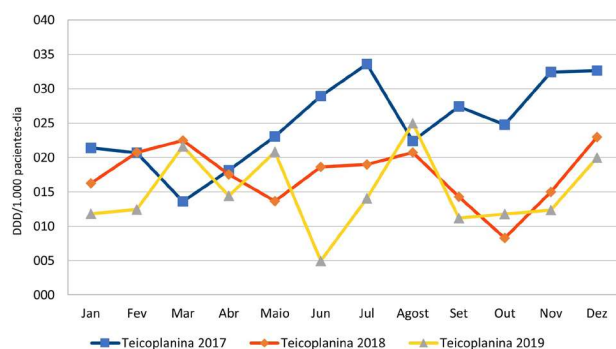


Figura 1 - Comparação do consumo mensal de teicoplanina (DDD/1000 pacientes-dia) entre os anos 2017, 2018 e 2019.

Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 33295820.0.0000.5448) com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)..

RESULTADOS

As figuras 1 e 2 mostram o consumo de teicoplanina em DDD/1000 pacientes-dia por mês e por ano, respectivamente. É possível notar que em 2018, a DDD da teicoplanina teve uma redução de 89,5 (29,9%) e no ano seguinte, teve uma nova queda de 29,1 (13,9%). Mesmo a dose de ataque tendo aumentado em 1 dia (ou seja, duas doses a mais por paciente) no ano de 2018 com relação a 2017, o consumo diminuiu. Ou seja, houve uma redução na DDD de 118,6 (39,6%) em 2 anos. Isso significou uma economia de R\$ 14.305,53, considerando que cada frasco de 400 mg custou de R\$ 48,25 (R\$ 120,62/g de teicoplanina). Portanto, houve uma redução do consumo de teicoplanina, bem como dos custos, após a implementação do PGA.

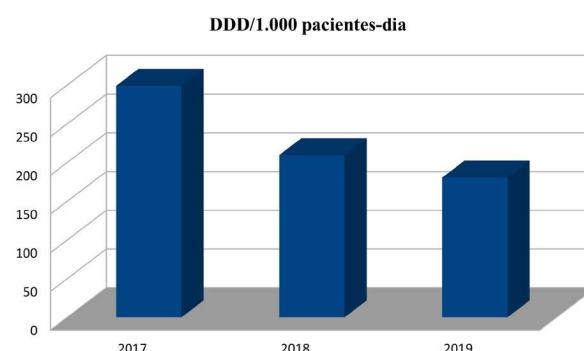


Figura 2 - Comparação do consumo de teicoplanina (DDD/1000 pacientes-dia) entre os anos 2017, 2018 e 2019.

DISCUSSÃO

Após a implementação do PGA na instituição, houve uma redução na DDD da teicoplanina de 118,6 (39,6%) em 2 anos, podendo-se observar que o PGA é uma estratégia útil para o uso racional dos antimicrobianos. Um dos principais pontos notados foi que as doses de ataque da teicoplanina eram mantidas por mais dias que o recomendado pelo SCIH. Esta questão acontecia, provavelmente, pela instituição ser um hospital-escola, não ocorrendo a transição da dose de ataque para a dose de manutenção em momento oportuno, uma vez que o médico *Staff* discutia as condutas, mas quem prescrevia, na maioria das vezes, era o residente. Com a implementação do PGA, garantiu-se que a transição da dose de ataque para a dose de manutenção ocorresse no dia correto. Isso impactou significativamente no consumo de teicoplanina. De fato, para a maioria dos pacientes, é recomendada uma dose inicial mais elevada do antimicrobiano, sendo que a reavaliação contínua da antibioticoterapia, bem como, da progressão da doença, deve fazer parte dos cuidados habituais (MARTÍNEZ et al., 2020). Para este acompanhamento e a otimização da utilização dos antimicrobianos, torna-se essencial a implementação de um PGA (MARTÍNEZ et al., 2020).

Os dados sobre intervenções em PGA nos países em desenvolvimento são limitadas (COX et al., 2017; NATHWUANI et al., 2019). Cox et al. (2017) relatam que existem alguns pontos que devem ser abordados para sua implementação e sugerem algumas estratégias, dentre elas, as intervenções menos complexas no ambiente hospitalar, como conversão da via intravenosa para a via oral e a otimização da profilaxia antibiótica cirúrgica. Seguindo esse raciocínio, nosso estudo observou que, com uma intervenção fácil de ser aplicada, como o monitoramento da transição da dose de ataque para a dose de manutenção de teicoplanina,

houve uma redução importante no consumo de teicoplanina.

Ademais, essas intervenções significaram também uma redução dos custos diretos com a teicoplanina, gerando uma economia de R\$ 14.305,53. A redução de custos com a implementação de PGA está de acordo com estudos anteriores, que mostram ainda redução na internação e de readmissão hospitalar, bem como melhora de desfechos clínicos, quando se implementa este tipo de programa (GOFF et al., 2012; NGUYEN et al., 2015; NATHWUANI et al., 2019). Por outro lado, não há evidências sólidas de que um PGA seja eficaz na redução da resistência aos antibióticos em ambientes hospitalares (BERTOLLO et al., 2018).

Vale destacar que durante os anos estudados não houve desabastecimento de teicoplanina na instituição em questão, bem como algum efeito sazonal na prescrição deste antimicrobiano. Entretanto, alguns fatores podem ter impactado nos nossos resultados: (i) o hospital recebe novos residentes em março de cada ano; (ii) a monitorização terapêutica da vancomicina e programa de desospitalização devem ter impactado na redução do consumo e custos com teicoplanina; (iii) preferência dos prescritores na prescrição de um medicamento em detrimento de outro. Por exemplo, em março de 2017 foi observada uma redução importante no consumo de teicoplanina, que foi inversamente proporcional ao consumo de linezolid (dado não apresentado), mas sem nenhuma razão aparente. Ainda, em junho de 2019 outra redução significativa no consumo de teicoplanina foi notada, concomitantemente a uma redução de outros antimicrobianos para cobertura de bactérias Gram-positivas (dados não apresentados), que inferimos que seja devido

a uma menor incidência de infecção por estes microrganismos pontualmente neste mês.

Apesar dos esforços para melhorar o uso racional de antimicrobianos nos hospitais brasileiros, este ainda é um desafio. Santos e Domingues (2019) mostraram que pacientes submetidos à diálise e terapia antimicrobiana apresentaram pelo menos um problema relacionado ao medicamento, em específico os antimicrobianos, e propôs a atuação de uma equipe multiprofissional na detecção e prevenção de problemas evitáveis, mediante a implantação de sistemas informatizados, programa de educação continuada, protocolos e rotinas, aliados ao um PGA institucional. Felizmente, temos já algumas publicações brasileiras relatando suas experiências positivas com a implementação de um PGA (MAGEDANZ et al, 2012; OKUMURA et al., 2015; OKUMURA et al., 2016; DOS SANTOS et al., 2018). Uma recente revisão da literatura encontrou 47 publicações referentes a intervenções de PGA no Brasil, sendo este o país da América Latina/Caribe com mais relatos (HEGEWISCH-TAYLOR et al., 2020).

Este estudo tem algumas limitações: apenas dados de consumo de teicoplanina foram levantados; dados dos custos levaram em consideração apenas o valor unitário do antimicrobiano (custos indiretos como com procedimentos, recursos humanos, diária de hospitalização, entre outros, não foram contabilizados); e dados relativos à resistência bacteriana na instituição não foram apresentados.

Espera-se que mais instituições brasileiras implementem PGA utilizando intervenções menos complexas e que não dependam de grandes recursos financeiros e publiquem seus resultados.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou uma redução na DDD da teicoplanina de 118,6 (39,6%) no período de 2 anos

analisados após a implementação do PGA. Medidas simples e que não dependam de grandes recursos financeiros são eficientes para reduzir o consumo de antimicrobianos e os gastos na saúde, com melhora indireta na segurança do paciente e qualidade do serviço prestado.

AGRADECIMENTOS: Não se aplica.

CONFLITO DE INTERESSE: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Diretriz nacional para elaboração de programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos em serviços de saúde. Brasília, 2017.

BERTOLLO, L.G.; LUTKEMEYER, D.S.; LEVIN, A.S. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. **American Journal of Infection Control**, v. 46, n. 7, p. 824-836, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.01.002>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-geral de Laboratórios de Saúde Pública. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Saúde Única: 2018-2022 (PAN-BR). Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

COX, J.A.; VLIEGHE, E.; MENDELSON, M.; WERTHEIM, H.; NDEGWA, L.; VILLEGAS, M.V.; GOULD, I.; LEVY HARA, G. Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different? **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 11, p. 812-818, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.010>.

DA COSTA, T.M.; CUBA, G.T.; MORGADO, P.G.M.; NICOLAU, D.P.; NOUÉR, S.A.; DOS SANTOS, K.R.N.; KIFFER, C.R.V. Pharmacodynamic comparison of different antimicrobial regimens against *Staphylococcus aureus* bloodstream infections with elevated vancomycin minimum inhibitory concentration. **BMC Infection Diseases**, v. 20, n. 1, p. 74, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4782-9>.

DOS SANTOS, R.P.; DALMORA, C.H.; LUKASEWICZ, S.A.; CARVALHO, O.; DEUTSCHENDORF, C.; LIMA, R.; LEITZKE, T.; CORREA, N.C.; GAMBETTA, M.V. Antimicrobial stewardship through telemedicine and its impact on multi-drug resistance. **Journal of Telemedicine and Telecare**, v. 25, n. 5, p. 294-300, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1177/1357633X18767702>.

GOFF, D.A.; BAUER, K.A.; REED, E.E.; STEVENSON, K.B.; TAYLOR, J.J.; WEST, J.E. Is the "Low-Hanging Fruit" Worth Picking for Antimicrobial Stewardship Programs? **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 4, p. 587-592, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis494>.

HEGEWISCH-TAYLOR, J.; DRESER-MANSILLA, A.; ROMERO-MÓNICO, J.; LEVY-HARA, G. Antimicrobial stewardship in hospitals in Latin America and the Caribbean: a scoping review. **Pan American Journal of Public Health**, v. 44, e68, 2020. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.68>.

KATO-HAYASHI, H.; NIWA, T.; OHATA, K.; HARADA, S.; MATSUMOTO, T.; KITAGAWA, J.; TSURUMI, H.; SUZUKI, A. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in febrile neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 44, n. 6, p. 888-894, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13011>.

LEE, C.H.; TSAI, C.Y.; LI, C.C.; CHIEN, C.C.; LIU, J.W. Teicoplanin therapy for MRSA bacteraemia: a retrospective study emphasizing the importance of maintenance dosing in improving clinical outcomes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 1, p. 257-263, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dku335>.

MAGEDANZ, L.; SILLIPRANDI, E.M.; DOS SANTOS, R.P. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 34, n. 2, p. 290-294, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9621-7>.

MARTÍNEZ, M.L.; PLATA-MENCHACA, E.P.; RUIZ-RODRÍGUEZ, J.C.; FERRER, R. An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. **Journal of Thoracic Disease**, v. 12, n. 3, p. 1007-1021, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2020.01.47>.

NATHWANI, D.; VARGHESE, D.; STEPHENS, J.; ANSARI, W.; MARTIN, S.; CHARBONNEAU, C. Value of hospital

antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 8, 35, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>.

NGUYEN, C.T.; GANDHI, T.; CHENOWETH, C.; LASSITER, J.; DELA PENA, J.; ESCHENAUER, G.; NAGEL, J.L. Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a quasi-experimental study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 12, p. 3390-3396, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv256>.

OKUMURA, L.M.; SILVA, M.M.; VERONEZE, I. Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: a cohort study. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 3, p. 246-252, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.02.005>.

OKUMURA, L.M.; RIVEROS, B.S.; GOMES-DA-SILVA, M.M.; VERONEZE, I. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 255-261, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.02.005>.

OLIVEIRA, P.R.; FELIX, C.S.; CARVALHO, V.C.; GIOVANI, A.M.; REIS, R.S.; BERALDO, M.; ALBUQUERQUE, E.P.; FERREIRA JUNIOR, W.C.; SILVA, J.S.; LIMA, A.L. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for orthopedic infections - a successful public healthcare experience in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 272-275, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.03.005>.

O'NEILL, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance, 2016.

RETTO, M.P.F.; GONÇALVES, M.L.M.; MOTA, I.A.; MAGALHÃES, M.A.D.L.; PEREIRA, N.R.D.S.; MARQUES, I.L. Evaluation of the use of antimicrobial in a specialized traumatology and orthopedics public hospital. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 7, n. 4, p. 26-30, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2475-2>.

SANTOS, C.C.; DOMINGUES, E.A. Antimicrobial related problems in patients undergoing renal dialysis in a university hospital. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 10, n. 4, p. 0340, 2019.

DOI: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2019.104.0340>.

SOUZA, F.C.; BARONI, M.M.F.; ROESE, F.M. Perfil de utilização de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva de um hospital público. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n. 4, p. 37-44, 2017. DOI: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2017.084.007>.

WHOCC. WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTRE. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD). Norway: WHOCC, 2021.