

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

Avaliação de programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos

Lidiane Riva Pagnussat

Passo Fundo

2019

Lidiane Riva Pagnussat

Avaliação de programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Envelhecimento Humano.

Orientador:
Prof. Dr. Adriano Pasqualotti

Passo Fundo

2019

CIP – Catalogação na Publicação

P139a Pagnussat, Lidianne Riva
Avaliação de programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos / Lidianne Riva Pagnussat. – 2019.
109 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Pasqualotti.
Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, 2019.

1. Envelhecimento. 2. Bactérias - Resistência a medicamentos. 3. Agentes anti-infecciosos. 4. Gestão de antimicrobianos. 5. Farmacoeconomia. I. Pasqualotti, Adriano, orientador. II. Título.

CDU: 613.98

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO



PPGEH

Programa de Pós-Graduação
em Envelhecimento Humano

Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação:

"Avaliação de programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos"

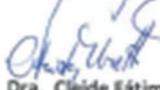
Elaborada por

LIDIANE RIVA PAGNUSSAT

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
"Mestre em Envelhecimento Humano"

Aprovada em 26/08/2019
Pela Banca Examinadora


Prof. Dr. Adriano Pasqualotti
Orientador e Presidente da Banca Examinadora - UPF/PPGEH


Profa. Dra. Cleide Fátima Moretto
Avaliadora Interna - PPGEH


Profa. Dra. Marilene Rodrigues Portella
Avaliadora Interna - PPGEH


Profa. Dra. Ana Carolina Bertoletti De Marchi
Coordenadora do PPGEH


Profa. Dra. Paula Maria Faganha da Cruz Fresco
Avaliadora Externa - Universidade do Porto PT

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, em primeiro lugar, a Deus, pela força e coragem durante toda esta caminhada.

Aos meus pais, irmã Vanessa, nona Doralina e meus afilhados Lorenzo, Vincenzo e Pietro agradeço a paciência, o incentivo, a força e principalmente o carinho e compressão pelas ausências.

Ao Jonas, pela compreensão do tempo dedicado ao mestrado, pelo incentivo, paciência e carinho.

E a todos os amigos que de alguma forma participaram, incentivaram e compreenderam minhas ausências, todo o meu carinho e um afetuoso obrigado.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer ao professor Adriano pela orientação, incentivo e todos os ensinamentos que tornaram possível a conclusão deste projeto.

A professora Siomara pelo incentivo em ingressar no mestrado e por toda ajuda, auxílio e orientação.

As minhas colegas de trabalho Bárbara, Letícia, Dionara, Marina pelo apoio, incentivo, compreensão das faltas semanais e por me oportunizarem a realização deste projeto. Assim como ao meu gestor Sr. Gilberto pela liberação para as aulas e atividades do mestrado e orientações na pesquisa.

RESUMO

PAGNUSSAT, Lidiane Riva. Avaliação de programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos. 109 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2019

Os programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos (PGA) são importantes para melhorar a gestão e otimizar a terapia antimicrobiana. Conhecer a realidade de cada instituição torna-se fundamental para identificar os pontos frágeis e colaborar para a construção de novas estratégias. Nosso objetivo foi avaliar as atividades realizadas por um PGA. Realizamos um estudo observacional, prospectivo e analítico, em um hospital de grande porte, alta complexidade e ensino, no período de agosto a setembro de 2018. Foram incluídos pacientes em uso de antimicrobianos por período igual ou superior a 24 horas e cujas prescrições tenham sido avaliadas pelo PGA. Avaliamos 637 prescrições de antimicrobianos e identificamos 171 intervenções do PGA. A principal intervenção realizada foi a suspensão do antimicrobiano prescrito 35%. A adesão dos prescritores ocorreu em 121 casos, o que corresponde a uma taxa de adesão de 74,7%. Adquirir as intervenções sugeridas pelo PGA não teve impacto significativo na mortalidade, no tempo de internação e no crescimento de microrganismos multirresistentes, porém apresentou impacto significativo no tempo médio de uso dos antimicrobianos ($p = 0,007$), nos dias de terapia por 1.000 pacientes dias ($p = 0,002$) e nos dias que os pacientes ficaram sem utilizar antimicrobiano ($p = 0,001$). Observamos uma economia real de R\$ 101.854,93 e a instituição deixou de usar 216 dias de antimicrobianos. A simulação mostrou que o impacto econômico poderia ser ainda maior somando R\$ 210.031,21 e 287 dias sem antimicrobiano. A taxa de adesão foi boa, acima da média da literatura. O impacto significativo no consumo, número de dias que a instituição deixou de usar antimicrobianos e a redução real dos custos demonstram a efetividade e consolidação de um PGA e a simulação de um programa ideal mostra as oportunidades de melhoria e podem justificar o apoio administrativo contínuo às atividades realizadas pelo PGA.

Palavras-chave: 1. Gestão de antimicrobianos. 2. Anti-infecciosos. 3. Resistência microbiana a medicamentos. 4. Monitoramento de medicamentos. 5. Farmacoeconomia.

ABSTRACT

PAGNUSSAT, Lidiane Riva. Evaluation of antimicrobial stewardship program. 109 f. Dissertation (Masters in Human Aging) – University of Passo Fundo, Passo Fundo, 2019.

Antibiotic Stewardship Program are important to improve management and optimize antimicrobial therapy. Knowing the reality of each institution becomes fundamental to identify fragile points and collaborate to build new strategies. Our objective was to evaluate the activities performed by a PGA. We performed an observational, prospective and analytical study in a large hospital, high complexity and teaching, from August to September 2018. Patients were included in antimicrobial use for a period of 24 hours or more and whose prescriptions were evaluated by the PGA. We evaluated 637 antimicrobial prescriptions and identified 171 interventions. The main intervention was the suspension of the prescribed antimicrobial 35%. Adherence of prescribers occurred in 121 cases, which corresponds to an adhesion rate of 74.7%. Adhering to interventions suggested by the PGA did not have a significant impact on mortality, length of stay and growth of multiresistant microorganisms, but had a significant impact on the mean time of antimicrobial use ($p = 0.007$), on the days of therapy per 1,000 patient-days ($p = 0.002$) and on the days that the patients remained without antimicrobial ($p = 0.001$). We observed a real savings of R\$ 101,854.93 and the institution stopped using 216 days of antimicrobials. The simulation showed that the economic impact could be even greater by adding R\$ 210,031.21 and 287 days without antimicrobial. The adhesion rate was good, above the average of the literature. The significant impact on consumption, the number of days the institution stopped using antimicrobials, and actual cost reduction demonstrate the effectiveness and consolidation of an PGA and the simulation of an ideal program shows opportunities for improvement and may justify continued administrative support to activities carried out by the PGA.

Key words: 1. Antibiotic stewardship. 2. Anti-infectious. 3. Microbial resistance to medications. 4. Monitoring of medications. 5. Pharmacoeconomics.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Linha do tempo comparando a introdução dos antimicrobianos na prática clínica e a identificação de cepas resistentes. 18
- Figura 2 - Antimicrobianos aprovados para uso sistêmico entre 1960 a 2012..... 26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação de pré autorização e auditoria prospectiva e estratégias de feedback para o manejo de antimicrobianos.	41
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASP	<i>Antimicrobial Stewardship Program</i>
ATC	Classificação Anatômica Terapêutica Química
CA-MRSA	Community-Acquired - <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
COT	Custo da Terapia
CRE	Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos
DCE	Depuração da creatinina endógena
DDD	Dose Diária Definida
DOT	Dias de Terapia
ESBLs	Enzimas beta-lactamases de espectro estendido
GEMA	Grupo Técnico de Estudos sobre Medicamentos Antimicrobianos
GGTES	Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde
GVIMS	Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde
HSVP	Hospital São Vicente de Paulo
IMC	Índice de massa corporal
LOT	Duração da Terapia
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBP	Proteínas ligantes a penicilina

PDR	Pam-resistente à droga
PGA	Programa de Gerenciamento de Uso de Antimicrobianos
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	<i>Resistência bacteriana</i>	17
2.2	<i>Uso de antimicrobianos</i>	25
2.3	<i>Programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos</i>	29
2.3.1	<i>Apoio da alta direção</i>	31
2.3.2	<i>Responsabilidade</i>	31
2.3.3	<i>Especialização</i>	32
2.3.4	<i>Ação</i>	32
2.3.5	<i>Monitoramento do programa</i>	33
2.3.6	<i>Educação</i>	37
2.3.7	<i>Divulgação de resultados</i>	38
2.3.8	<i>Intervenções de programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos</i>	38
	45	
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS	47
	ANEXOS	56
<i>Anexo A.</i>	<i>Solicitação de avaliação de projeto de pesquisa envolvendo seres humanos</i>	57
<i>Anexo B.</i>	<i>Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UPF</i>	59

1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana é uma ameaça global para a saúde pública. Nos Estados Unidos da América, todos os anos, pelo menos 2 milhões de pessoas adquirem infecções graves, provocadas por bactérias que são resistentes a um ou mais antimicrobianos, e aproximadamente 23 mil pessoas morrem em consequência dessas infecções (CDC, 2013).

No Brasil, estudos demonstram aumentos importantes na resistência bacteriana entre 2008 e 2013, como o aumento de cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos (6% para 50%) e de *Acinetobacter baumannii* (76% para 86%) (RANNY; OLIVEIRA, 2014), ressalta-se ainda que em outras regiões do mundo essa resistência a carbapenêmicos pode ultrapassar 80% (ECDC, 2017; ROSSI et al., 2017). Essas infecções por microrganismos resistentes aos antimicrobianos necessitam tratamentos prolongados, que aumentam o tempo, os custos da internação e a morbimortalidade dos pacientes em comparação com infecções facilmente tratáveis com antimicrobianos (CDC, 2013; WHO, 2017).

Atualmente as superbactérias matam cerca de 700 mil pessoas por ano, mas, uma projeção realizada indica que, em 2050, haverá um total de 10 milhões de mortes por ano no mundo inteiro relacionadas a infecções causadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos, sendo que estas infecções mataram mais que câncer, diabetes, cólera. E as perdas financeiras globais relacionadas a estas são estimadas em US\$ 100 trilhões (O'NEILL, 2016).

Simultaneamente ao aumento dos casos de resistência bacteriana, o número de novos antimicrobianos em desenvolvimento está diminuindo. Dos nove compostos intravenosos em desenvolvimento clínico no ano de 2011 e ativos contra bactérias Gram-negativas resistentes, apenas dois demonstraram um novo mecanismo de ação e nenhum deles era ativo contra as bactérias Gram negativos pan-resistentes (IDSA, 2012).

Todo esse cenário indica que a humanidade está se aproximando do fim da Era dos Antimicrobianos, e está colocando em risco as conquistas da medicina moderna como

transplantes de órgãos, quimioterapia, entre outros (O'NEILL, 2016), e desta forma pode influenciar significativamente na nossa expectativa de vida, tornando-se um importante desafio para o processo de envelhecimento humano, novas tecnologias e pesquisas sobre o tema são imprescindíveis.

Assim como, mudanças nos padrões da prática clínica são necessários para promover o uso racional de antimicrobianos e garantir a segurança do paciente (COOKE et al., 2016). E por isso torna-se necessário a implantação de programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos (PGA ou “*Antibiotic Stewardship*”) que visam a otimização da terapia antimicrobiana promovendo o seu uso correto e minimizando as reações adversas (BARLAM et al., 2016; SIMÕES et al., 2015; TRIVEDI et al., 2014).

Uma das ferramentas que compõem os PGA, e à auditoria prospectiva de antimicrobianos com interação, intervenção e feedback ao médico que prescreveu o fármaco, é uma importante estratégia para o uso adequado destes (CARNEIRO et al., 2011). Estudos mostram que a implementação do PGA reduz a resistência antimicrobiana, minimiza ou evita os efeitos adversos graves, além de reduzir o consumo desses medicamentos e os custos associados ao tratamento (AL-SOMAI et al., 2014; CLAUS; VANDEPUTTE; ROBAYS, 2012).

O profissional farmacêutico destaca-se dentro dos PGA, podendo atuar como líder operacional, quando o mesmo tiver expertise em doenças infecciosas. Assim como participar do desenvolvimento e atualização de protocolos de indicação e uso, realizando auditoria prospectiva da prescrição, detectando e prevenindo interações indesejáveis, reações adversas e erros de medicação, otimizando a posologia e a forma de preparo, auxiliando no processo de descalonamento, ajuste da terapia, terapia sequencial, suspensão de tratamento, na educação dos profissionais de saúde, entre outras atividades (BRASIL, 2017).

Entretanto, para alcançar os objetivos acima é importante a adesão dos prescritores as intervenções propostas, o aceite destas intervenções varia na literatura de 29,9% (GALLAGHER et al., 2014) a 84% (LOBO et al., 2016). Por isso, conhecer a realidade de cada instituição torna-se fundamental para identificar os pontos frágeis, contribuindo

na construção de novas ferramentas para a otimização da terapia antimicrobiana e segurança do paciente.

E os estudos de farmacoeconomia podem ser importantes para justificar investimentos nos PGA, pois eles estudam a economia da saúde e servem como estratégia para melhorar a eficiência dos gastos. Estes estudos analisam os custos, benefícios e a melhor maneira de distribuir os recursos. Baseam-se em metodologias que podem ser aplicadas em situações em que são necessárias decisões e há escassez ou limitação de recursos, como é o caso do uso de antimicrobianos. O uso da tecnologia na saúde tem privilegiado aspectos relacionados à avaliação da efetividade e dos custos, no sentido de garantir a viabilidade das instituições, do sistema de saúde, assegurando a universalidade, equidade e qualidade no atendimento dos pacientes (SECOLI et al., 2005).

Neste estudo, foram incluídos os pacientes maiores de 12 anos em uso de antimicrobianos por mais de 24 horas, avaliados pelo PGA de uma instituição de saúde de ensino, grande porte e alta complexidade. Foi avaliado a prescrição dos antimicrobianos a dose, justificativa, tempo de uso, as intervenções realizadas pelo PGA, a adesão dos prescritores, o consumo de antimicrobianos e os custos relacionados.

O objetivo desta pesquisa foi avaliar as atividades realizadas por um programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos. Comparar a adesão ao programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos com a simulação do programa ideal de uso de antimicrobianos, assim como avaliar as intervenções realizadas na prescrição de antimicrobianos. e os aspectos farmacoeconômicos de consumo de antimicrobianos, segurança do pacientes e adesão das intervenções realizadas por um serviço de controle de infecção hospitalar.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Resistência bacteriana

A resistência aos antimicrobianos ocorre quando os microrganismos sejam bactérias, vírus, fungos ou parasitas, sofrem alterações e conseguem crescer na presença de antimicrobianos que, por norma, limitavam o seu crescimento ou provocam a sua morte. Essa resistência adquirida é resultante da mutação ou desrepressão em algum gene cromossomal ou plasmidial, da aquisição de novo material genético por mecanismos de conjugação ou transformação (BARROS et al., 2013; ROCA et al., 2015; WHO, 2016).

A resistência das bactérias aos antimicrobianos ocorre devido a inúmeros mecanismos, que podem ser inativação enzimática, alteração do sitio de ação do antimicrobiano, alteração do transporte do antimicrobiano através do invólucro bacteriano e capacidade bacteriana de evitar a rota metabólico inibida por esses antimicrobianos (BARROS et al., 2013).

A inativação ou inibição enzimática dos antimicrobianos é um dos principais mecanismos de resistência. Um dos exemplos, é as enzimas β -lactamases de espectro estendido, produzidas pelas enterobactérias, que são capazes de hidrolisar a maioria das penicilinas e das cefalosporinas, assim como aztreonam. A maioria das ESBLs pertence à classe A de *Ambler* e é inibida por inibidores de β -lactamase (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam) e por diazabiciclooctanonas (avibactam) (BRCST, 2018).

Outro exemplo, são as enzimas *carbapenemases* produzidas pelas enterobactérias, *acinetobacter* e *pseudomonas*, que são β -lactamases que hidrolisam penicilinas, cefalosporinas na maioria dos casos, e em vários graus carbapenêmicos e monobactâmicos. Pertencem a esse grupo as *metalo- β -lactamase* (VIM), *K. pneumoniae*

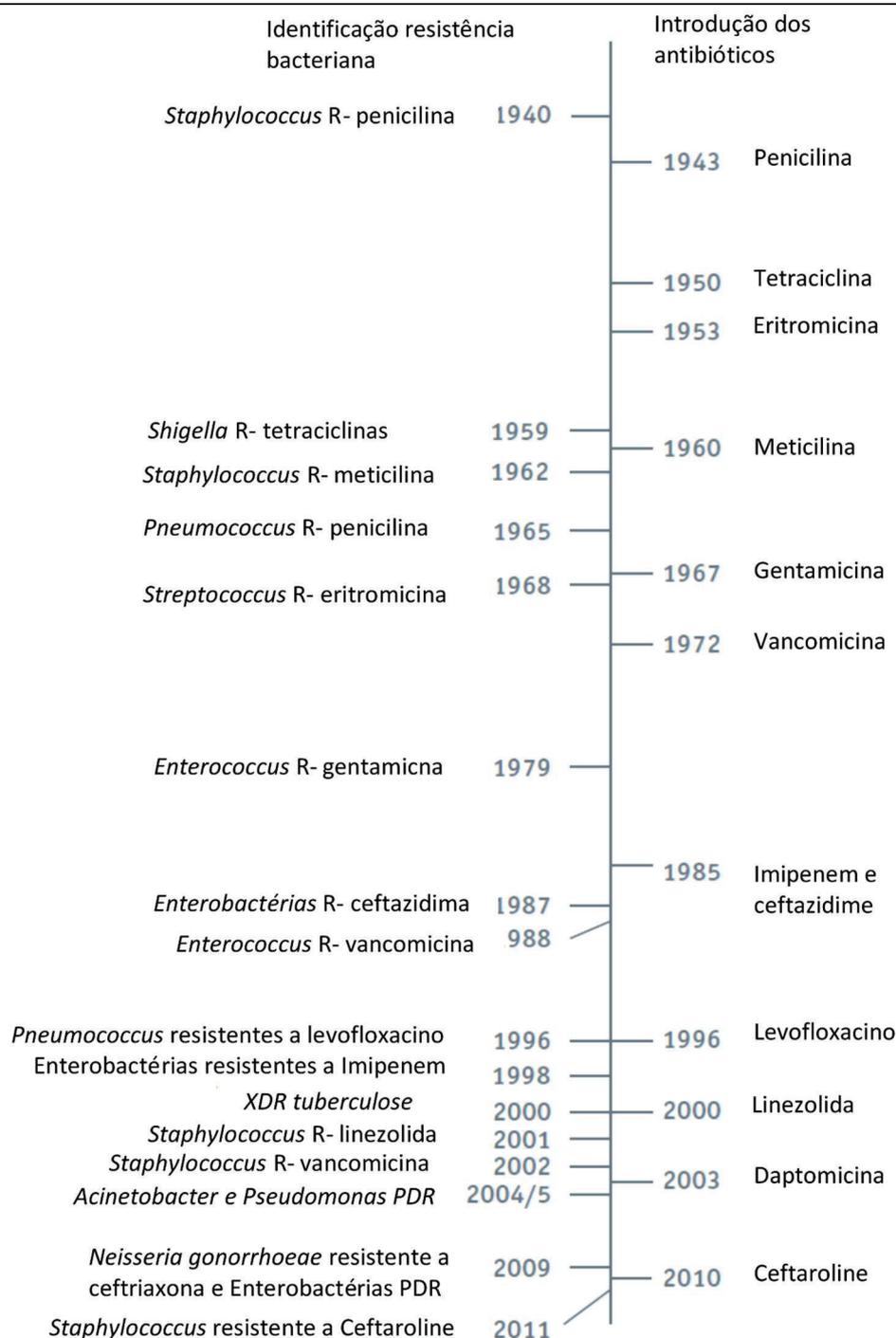
produtora de carbapenemase (KPC), *carbapenemases* OXA, *New Delhi metallo- β -lactamases* (NDMs) e as carbapenemases do tipo IMP (BRCAS, 2018).

Enzimas *cefalosporinas* do tipo AmpC são β -*lactamases* da classe C de *Ambler*, hidrolisam penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. As principais espécies produtoras de AmpCs adquiridas são *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Salmonella enterica* e *P. mirabilis* (BRCAS, 2018).

Como muitos antimicrobianos pertencem à mesma classe e possuem estrutura química semelhante, a resistência a um deles pode levar à resistência a uma classe inteira (WHO, 2016). A resistência bacteriana surgiu logo após a descoberta e utilização do primeiro antibiótico, a penicilina, descoberta em 1928 por Alexander Fleming. Este medicamento tem ação inibindo o crescimento bacteriano das colônias do gênero estafilococo. Porém, logo após a utilização da penicilina na prática clínica, apareceram os primeiros *Staphylococcus aureus* produtores da enzima β -*lactamases* que inativam o anel β -lactâmico, presente na estrutura química destes medicamentos, tornando estes resistentes à penicilina (BARROS et al., 2013; FAIR; TOR, 2014).

O surgimento de resistência em outras espécies bacterianas tem sido, de certa forma, similar para outros antibióticos desenvolvidos após a penicilina. Ao longo dos anos, com a inclusão de novos antimicrobianos na prática clínica também surgiram novos mecanismos de resistência, como mostra a Figura 1. Em 1960, surgiram às primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), análogo da oxacilina (utilizada no Brasil). Essa resistência ocorre pela alteração do sítio de ação, as cepas de MRSA sintetizam proteínas ligantes a penicilina (PBP) adicionais, estas possuem uma afinidade muito baixa a oxacilina quando comparada as PBP normais (BARROS et al., 2013; EVANGELISTA; DE OLIVEIRA, 2015; FAIR; TOR, 2014).

Figura 1 - Linha do tempo comparando a introdução dos antimicrobianos na prática clínica e a identificação de cepas resistentes.



Fonte: CDC (2013)

Nota: a penicilina estava em uso limitado antes do amplo uso da população em 1943. As datas são descritas considerando relatórios iniciais de resistência na literatura. No caso do Pam-resistente à droga (PDR) *Acinetobacter* e *Pseudomonas*, a data é baseada em relatos de transmissão ou surtos de cuidados de saúde.

Atualmente, no Brasil, 57,4% dos *Staphylococcus aureus* notificados como agentes etiológicos de infecção primária de corrente sanguínea associada a um cateter venoso central são MRSA, mas esse percentual pode chegar a 80% das infecções por *Staphylococcus aureus* (BRASIL, 2016) e em algumas regiões no mundo ultrapassar 90% (WHO, 2014). Entretanto, essa resistência está se estabilizando ou mesmo diminuindo em alguns países, incluindo o Brasil (BRASIL., 2016; CDC, 2013; ECDC., 2017; ROCA et al., 2015).

As infecções por MRSA deixaram na década de 80, de ser um problema predominantemente hospitalar, pois foram identificados os primeiros casos de cepas de origem comunitária ou CA-MRSA (*Community-Acquired*), essas cepas têm características genéticas e fenotípicas diferentes das apresentadas pelas cepas hospitalares, e susceptibilidade a uma série de antimicrobianos não beta-lactâmicos, enquanto a maioria das infecções de MRSA associadas a cuidados de saúde são causadas por cepas multirresistentes difíceis de tratar (EVANGELISTA; DE OLIVEIRA, 2015; WHO., 2014).

Além dos *Staphylococcus*, outras bactérias Gram-positivas como os *Enterococcus*, patogênicos nosocomiais importantes, por serem intrinsecamente resistentes a vários antimicrobianos, como cefalosporinas, sulfonamidas e aminoglicosídeos em concentrações terapêuticas e pela sua capacidade de adquirir resistência adicional através da transferência de plasmídeos, transposição ou mutação. A maioria das infecções enterocócicas clínicas em humanos são causadas por *Enterococcus faecalis* e *E. faecium* (CDC, 2013; ECDC., 2017; FAIR; TOR, 2014). Nos últimos anos foi registrado um aumento nas taxas de resistência à vancomicina nesse microrganismo, na Europa o *E. faecium* resistente à vancomicina passou de 8,1% em 2012 para 8,3% em 2015 (ECDC., 2017), no Brasil os percentuais de *Enterococcus sp.* resistentes à vancomicina se elevaram de 19,1% em 2012 para 28,8% em 2015 (BRASIL., 2016). Nos Estados Unidos estima-se que os *Enterococcus* são responsáveis por 66.000 infecções associadas à saúde que

ocorrem a cada ano e cerca de 20.000 (ou 30%) destas são causadas por *Enterococcus* resistentes à vancomicina, causando aproximadamente 1.300 mortes (CDC, 2013).

As infecções causadas por bactérias Gram-positivas continuam sendo importantes clinicamente e representam a maioria das mortes relacionadas infecções bacterianas nos Estados Unidos e a mais de 30% das infecções primárias de corrente sanguínea no Brasil (BRASIL., 2016; CDC, 2013; FAIR; TOR, 2014). Mas entre todos os problemas de resistência bacteriana, as bactérias Gram-negativas são particularmente preocupantes, devido ao crescente aumento de cepas resistentes a quase todos os antimicrobianos disponíveis pela indústria farmacêutica. As infecções gram-negativas mais graves e comuns são causadas por Enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter*. O tratamento de infecções por esses microrganismos gram-negativos pan-resistentes (resistência *in vitro* a todos os antimicrobianos testados) ou quase pan-resistentes é um desafio cada vez mais comum em muitos hospitais (CDC, 2013; FAIR; TOR, 2014).

Enterobacteriaceae (Enterobactérias) é uma família de Gram negativos constituída por 176 espécies, muitas delas são patogênicas para homem causando vários tipos infecções (diarreicas, urinários, respiratórios, septicemias, meningites). As principais espécies de enterobactérias de importância clínica são: *Escherichia coli*, *Salmonella sp.*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus sp.*, *Morganella morganii*, *Citrobacter sp.* e *Providencia sp* (BRASIL, 2013).

Um dos mecanismos de resistência a antimicrobianos dessa família de Gram negativos, surgiu no início de 1980 com as enzimas β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) mediadas por plasmídeo, e que são capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. Estas enzimas tornam as bactérias resistentes a todos os antimicrobianos β -lactâmicos, exceto carbapenêmicos, fato que tornou essa classe escolha para tratamento de infecções por Enterobactérias produtoras de ESBL (ARNOLD et al., 2011; CDC, 2013; FRAKING et al., 2013; PEREZ et al., 2007). Estas enzimas se disseminaram rapidamente por todo o mundo, nos países da América Latina a prevalência

é de 45% (ABREU et al., 2011), nos Estados Unidos é de 19% (CDC, 2013), no Brasil é igual a 29,6% em *Klebsiella pneumoniae* e de 27,7% nas *Escherichia coli* e *Enterobacter sp* (BRASIL., 2016), já na Europa 88,6% das *E. Coli* e 85,3% das *K. pneumoniae* isoladas em 2015 eram produtoras de ESBL (ECDC., 2017).

A alta incidência de bactérias produtoras de ESBL levou a uma dependência crescente dos antimicrobianos da classe carbapenêmicos na prática clínica, o que levou a um crescente aumento na resistência para essa classe (ARNOLD et al., 2011). A resistência a essa classe de antimicrobianos ocorre pela produção de enzimas carbapenemases que são capazes de hidrolisar um amplo espectro de antimicrobianos β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos (RECHENCHOSKI et al., 2017).

Os fenótipos de resistência observados em microrganismos produtores de carbapenemases variam de acordo: com o nível de expressão, as propriedades das β -lactamases e a associação frequente com outros mecanismos de resistência (outras β -lactamases, efluxo e/ou permeabilidade alterada). Duas grandes classes de carbapenemases são mais comumente encontradas em enterobactérias as metalo-betalactamases (IMP, VIM e NDM são mais frequentes), e as serinocarbpapenemases (KPC e as OXA-carbpapenemases são as mais comuns). No entanto, a redução da sensibilidade em Enterobactérias pode ocorrer também por enzimas ESBL ou enzimas AmpC quando coexiste diminuição da permeabilidade devido à alteração ou redução da expressão de porinas (BRCAS, 2015; PINTO et al., 2014).

Estima-se que a resistência a carbapenêmicos somente nos Estados Unidos causem 9.300, que corresponde a 6,6%, das infecções associadas ao cuidado de saúde por Enterobactérias, sendo que a metade de todas as infecções sanguíneas causadas por Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) resultam em morte do paciente (CDC, 2013).

Na Europa o percentual de *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos aumentou significativamente no período 2012 a 2015, passando de 6,2% para 8,1%, mas variaram em alguns países passando de zero (0) em países como: Dinamarca, Estônia, Finlândia, Islândia, Letônia, Lituânia, Luxemburgo e Suécia a 61,9% na Grécia (ECDC., 2017).

No Brasil a resistência ao carbapenêmicos aumentou significativamente para essa família: nas *K. pneumoniae* passou de 25,3% em 2012 para 43,3% em 2015, nas *E. Coli* passou de 6,3% para 9,7% e as *Enterobacter spp.* de 11,4% para 21,6% no mesmo período nas UTI (unidade de tratamento intensivo) adultas. Mas um estudo realizado em Santa Maria, no estado Rio Grande do Sul em 2013 encontrou altas taxas de resistência em Enterobactérias: 91,5% eram resistentes para ertapenem, 83,0% para o meropenem e 80,0% para o imipenem (SEIBERT et al., 2014) No Ceará um estudo realizado encontrou 68,8% de resistência a carbapenêmicos em isolados de *Klebsiella pneumoniae* no início do ano de 2017 (FREITAS et al., 2017).

Quanto aos bacilos Gram-negativos não fermentadores como a *Pseudomonas aeruginosa*, algumas cepas isoladas são resistentes para quase todos os antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e carbapenêmicos (CDC, 2013). No Brasil, a comparação, entre os dados de 2012 a 2015, mostrou que houve uma redução nas porcentagens de resistência aos carbapenêmicos no ano de 2015 em comparação ao ano de 2014 nas UTIs adulto que passou de 41,6% para 39,1% (BRASIL., 2016).

Nos Estados Unidos estima-se que 51 mil infecções são causadas por *P. aeruginosa* e aproximadamente 8% destas são resistentes a carbapenêmicos, e causam 400 mortes por ano atribuídas a essas infecções (CDC, 2013). Na Europa a percentagem média ponderada de *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos foi de 17,8%, mas em alguns países chegou a 66,3% em 2015, de todos os isolados para esse microrganismo 13,7% eram resistentes à pelo menos três grupos antimicrobianos e 5,5% eram resistentes a todos os antimicrobianos testados (ECDC., 2017).

Para o *Acinetobacter sp* estima-se que 12 mil infecções associadas à saúde ocorrem nos Estados Unidos a cada ano, e cerca de 7.000 (ou 63%) são resistentes á pelo menos três classes diferentes de antibióticos (CDC, 2013). No Brasil as porcentagens de resistência aos carbapenêmicos reduziram no ano de 2015 em comparação ao ano de 2014 passando de 79,3% para 77,4% nas UTIs adulto (BRASIL., 2016), mas podem chegar a 93,7% como mostra um estudo realizado em Santa Maria (RS) (SANTOS; BREZOLIN; HÖRNER, 2014). Na Europa os isolados resistentes variam de 0,0% (Bélgica) a 93,5% (Grécia) e a resistência combinada (fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenêmicos) chegou a 87,0% (Croácia) (ECDC., 2017).

O aumento na produção de enzimas carbapenemases, levou a um aumento no consumo das polimixinas, que são antimicrobianos antigos pouco usados no passado devido às preocupações de toxicidade, e que atualmente estão sendo utilizados como agente de "último recurso" para o tratamento de infecções Gram-negativas multirresistentes. Mas a resistência está emergindo e os dados são limitados sob a detecção precisa de resistência nos laboratórios hospitalares (CDC, 2013).

No Brasil a resistência a este antimicrobiano está aumentando para as *Enterobactérias* passando de 6,6% em 2010 para 9,4% em 2014, destaque para a *K. pneumoniae* que passou de 73,9% (2010) para 90,6 (2014) e diminuindo para *Acinetobacter sp* 1,5% em 2010 para 0,9% em 2014 e para *Pseudomonas sp* 1,5% em 2010 passou para 0,5% 2014 (ROSSI et al., 2017).

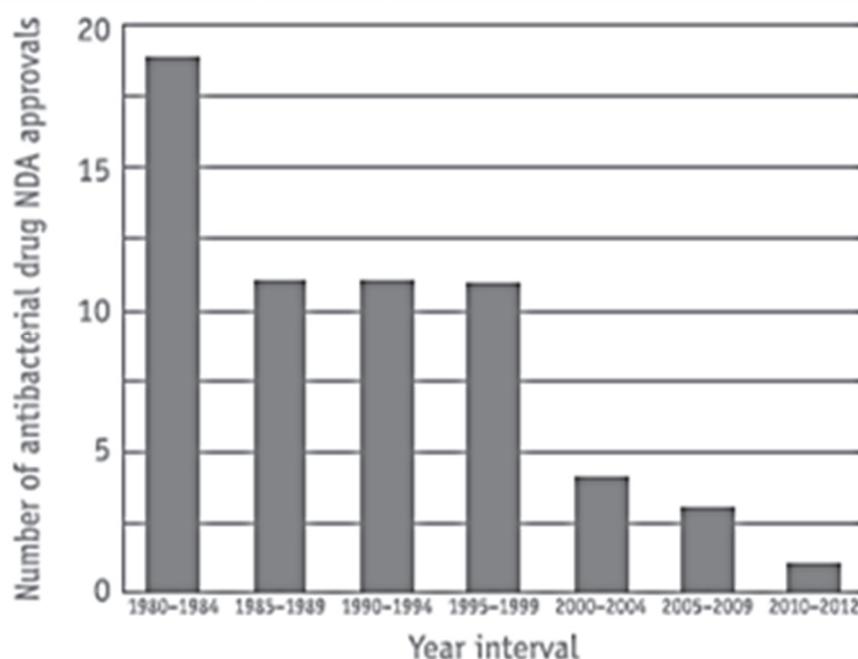
O estudo SENTRY com 4 regiões do mundo (Ásia-Pacífico, Europa, América latina e América do norte) realizado de 2001 a 2006 mostrou resistência para polimixina para *Acinetobacter sp* 2,1%, *P. aeruginosa* 0,1% e *Pseudomonas sp* 5,2% (SANDER et al., 2007). A resistência a polimixina na Europa foi igual a 4,1% dos isolados de *Acinetobacter sp* (47,3% desses isolados resistentes foram reportados da Grécia e da Itália), 8,8% dos isolados de *K. pneumoniae* e 0,83% dos isolados de *P. aeruginosa* (ECDC., 2017).

A resistência bacteriana reduz as opções terapêuticas, tendo como consequências maior mortalidade/mortalidade, maior tempo de internação e aumento dos custos. A resistência aos antimicrobianos afeta todas as áreas da saúde, envolve muitos setores e tem efeitos sobre toda a sociedade (WHO, 2016). O uso inadequado de medicamentos, como tomar antimicrobianos para tratar infecções virais, como resfriado ou gripe, medicamentos de má qualidade, prescrições errôneas e deficiências na prevenção e controle de infecções são alguns fatores que facilitam a emergência e disseminação de resistência a drogas (WHO, 2016).

2.2 *Uso de antimicrobianos*

O aumento da resistência aos antimicrobianos em todo mundo, tornou-se uma “ameaça global à saúde pública”. Essa resistência ocorre como parte de um processo de evolução natural, que pode ser retardada, mas não interrompida e por isso novos antimicrobianos e tecnologias de identificação tornam-se necessários (CDC, 2013). Entretanto, o número de novos antimicrobianos desenvolvidos e aprovados para uso sistêmico vem diminuindo constantemente nas últimas três décadas, como demonstrado na Figura 2, limitando ainda mais as opções terapêuticas para tratamento de infecções por bactérias multirresistentes (CDC, 2013).

Figura 2 - Antimicrobianos aprovados para uso sistêmico entre 1960 a 2012.



Fonte: (CDC, 2013)

A resistência bacteriana torna os antimicrobianos um recurso limitado, que quanto mais utilizados hoje, menos provável que eles ainda serão eficazes no futuro. Os antimicrobianos são utilizados desde a década de 1940, para tratamento das diferentes tipos de infecção causadas por bactérias, é a segunda classe de medicamentos mais utilizada em hospitais, responsáveis por 20 a 50% das despesas hospitalares com medicamentos, além de serem prescritos em larga escala em nível ambulatorial (CDC, 2013). Até 50% das prescrições de antimicrobianos são desnecessárias ou inadequadas, alguns motivos do uso inapropriado desses medicamentos são:

- utilização de dose errada;
- intervalos e diluições;
- confusão diagnóstica entre infecções virais e bacterianas;

-
- crença errônea de que a eficácia no tratamento será maior com antimicrobianos de amplo espectro ou em combinações;
 - ausência de programas educativos sobre uso racional de antimicrobianos ou de protocolos sobre diagnóstico e tratamento de infecções mais prevalentes (CDC, 2013; WHO, 2016) .

Esse uso inapropriado pode causar danos aos pacientes como: efeitos adversos, interação medicamentosa com outros medicamentos, o que pode prolongar do tempo de internação do paciente, afetando sua qualidade de vida, além de elevar os custos dos serviços em saúde e aumentar o risco de desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos (CDC, 2013; WHO, 2016).

A preocupação com o uso de antimicrobianos não é recente. Em 1998 a Assembléia Mundial da Saúde (WHA) instou os Estados-Membros a desenvolverem medidas para incentivar o uso racional de antimicrobianos, entre elas: proibir a distribuição de antimicrobianos sem receita médica, incentivar práticas para prevenir a disseminação de infecções e agentes patogênicos resistentes, reforçar a legislação para evitar a fabricação, venda e distribuição de antimicrobianos falsificados e reduzir o uso de antimicrobianos na produção de alimentos e em animais. Diante disso, a OMS publicou em 2001 a Estratégia Global para Contenção da Resistência Antimicrobiana com estratégias para retardar e reduzir a propagação dessa resistência (WHO, 2001). Já em 2006, a recomendação de uso racional de agentes, foi parte da diretriz de Gerenciamento de organismos multirresistentes em instituições de Saúde, e descrevia ações como: processo multidisciplinar para avaliar a utilização de antimicrobianos, padrões de susceptibilidade local e agentes antimicrobianos (SIEGEL et al., 2006).

No Brasil, a preocupação com o uso antimicrobianos, também iniciou há muitos anos. Em 1996, foi publicada a Portaria nº 54 (18 de abril de 1996) elaborada pelo Grupo Técnico de Estudos sobre Medicamentos Antimicrobianos (GEMA), que objetivou oferecer subsídios para a política de Medicamentos antibióticos, no que diz respeito a: associação de medicamentos contendo antibiótico, bulas dos medicamentos antibióticos,

resistência bacteriana aos antibióticos, lista essencial de antibióticos e propaganda dos antibióticos (BRASIL, 1996).

Em 1998, a portaria nº 2616, que determina ações do Programa de Controle de Infecções Hospitalares e diretrizes e normas para prevenção e o controle das infecções hospitalares, determina que as comissões de controle de infecção devam contemplar ações relativas ao uso racional de antimicrobianos, definir em cooperação com a Comissão de Farmácia e Terapêutica a política de utilização de antimicrobianos e criar indicadores do uso de antimicrobianos (BRASIL, 1998).

Em 2010, com o objetivo de ampliar o controle sobre antimicrobianos e contribuir para a redução da resistência bacteriana na comunidade, a ANVISA publicou a Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 44, que determinou o controle dos antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação, determinando assim a retenção obrigatória das receitas desses medicamentos (BRASIL, 2010).

Entretanto, o uso racional de antimicrobianos continua sendo um desafio mundial, e em 2015, a OMS desenvolveu um plano de ação global, sobre resistência antimicrobiana, solicitada pela 68ª Assembléia de Saúde, que ocorreu em maio de 2014, com o objetivo de assegurar durante o maior tempo possível, a continuidade do tratamento bem sucedido e a prevenção de doenças infecciosas com medicamentos eficazes e seguros, com qualidade assegurada, utilizados de forma responsável e acessíveis a todos os que precisam deles (WHO, 2015).

O plano de ação é composto de cinco objetivos estratégicos: melhorar a conscientização e a compreensão da resistência antimicrobiana, fortalecer o conhecimento através da vigilância e pesquisa, para reduzir a incidência de infecção, para otimizar o uso de agentes antimicrobianos e assegurar o investimento sustentável na luta contra a resistência antimicrobiana (WHO, 2015).

Este plano de ação visa estimular os países em todo mundo a elaborar Planos individuais de combate à resistência antimicrobiana, dessa forma, a Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS), da Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), elaboraram em 2017 a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde (BRASIL., 2017).

Essa diretriz visa orientar os profissionais de saúde na elaboração e implementação de programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos nos serviços de saúde, descrevendo os elementos fundamentais de um programa que devem ser adaptados de acordo com a realidade, as necessidades locais, os perfis epidemiológico e microbiológico, as barreiras e os recursos das instituições e serviços visando o uso ótimo de antimicrobianos (BRASIL., 2017).

2.3 *Programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos*

Os programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos, ou *Antimicrobial Stewardship Program (ASP)*, são definidos como intervenções coordenadas, destinadas a melhorar e medir o uso adequado de agentes antimicrobianos por meio da promoção da seleção otimizada do regime antimicrobiano ideal (BRASIL, 2017; SHEA; IDSA; PIDS, 2012; TRIVEDI et al., 2014).

Os principais objetivos desses programas são alcançar os melhores resultados clínicos relacionados ao uso de antimicrobianos, minimizando a toxicidade e outros eventos adversos, prevenir a seleção e a disseminação de microrganismos resistentes e diminuir os custos da assistência. E, para isso, é necessário um conjunto de ações que englobam desde o diagnóstico, a seleção, a prescrição e a dispensação adequadas, as boas práticas de diluição, conservação e administração, além da auditoria e do monitoramento das prescrições, da educação de profissionais e pacientes e do monitoramento do programa, até a adoção de medidas intervencionistas, assegurando resultados terapêuticos

ótimos com mínimo risco potencial (BARLAM et al., 2016b; BRASIL., 2017; SHEA; IDSA; PIDS, 2012).

A execução do programa deve ser realizado preferencialmente por uma equipe interdisciplinar, treinada, motivada, com linguagem comum e com apoio institucional, segundo políticas e objetivos definidos de acordo com padrões internacionais e nacionais de segurança do paciente e adaptados para cada instituição (BRASIL, 2017; CDC, 2014; WHO, 2015, 2016). Para a criação, implantação e execução desse, nas instituições de saúde, alguns elementos são considerados fundamentais, como (BRASIL, 2017; CDC, 2014):

- a) Apoio da alta direção: dedicando recursos humanos, financeiros e de tecnologia da informação;
- b) Responsabilidade: definição de responsabilidades de todos os profissionais envolvidos; nomear um líder responsável pelos resultados do programa;
- c) Especialização: nomeando um profissional especializado e responsável por trabalhar para melhorar o uso de antimicrobianos;
- d) Ação: desenvolvimento de ações para melhorar a prescrição de antimicrobianos;
- e) Monitoramento do programa: através de relatórios com informações regulares sobre o uso de antimicrobianos e resistência bacteriana;
- f) Educação: educar clínicos sobre resistência e prescrição ideal;
- g) Divulgação de resultados.

Os dados sobre o uso e os custos de antimicrobianos, as susceptibilidades bacterianas são alguns indicadores de qualidade que podem ser comparados antes e depois da implementação do Programa, ao longo do tempo para documentar o impacto das suas atividades e identificar tendências e podem ser comparados com os dados de outros hospitais locais e literatura. A divulgação pode ser feita por meio de relatórios, boletins informativos, relatórios ao time gestor, lideranças do hospital e para unidades ou

profissionais diretamente envolvidos com o gerenciamento do uso de antimicrobianos (BRASIL, 2017).

2.3.1 *Apoio da alta direção*

O Apoio da alta direção é fundamental para o sucesso dos programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos e deve: obter declarações formais de que a instituição apoia os esforços para melhorar e monitorar o uso de antimicrobianos, os treinamentos e à educação, além de garantir recursos humanos, financeiros, tecnológicos e a colaboração das lideranças médicas bem como da administração hospitalar. A relação custo-efetividade dessas medidas ocorre tanto por meio da economia em despesas com antimicrobianos como em custos indiretos relacionados ao uso dos mesmos (BRASIL., 2017; CDC, 2014)(BRASIL., 2017; CDC, 2014)(BRASIL., 2017; CDC, 2014)(BRASIL., 2017; CDC, 2014)(BRASIL., 2017; CDC, 2014)

2.3.2 *Responsabilidade*

O time gestor deve ser nomeado pela direção do hospital. É recomendável que este seja interdisciplinar e composto, minimamente, por um representante, da alta gestão institucional; um da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) (preferência por infectologista); um da equipe médica; um da equipe de enfermagem; um da farmácia clínica; um do laboratório de microbiologia e um da tecnologia da informação, mas também poderá participar coordenadores de setores estratégicos para o gerenciamento do uso de antimicrobianos e as unidades de apoio. Este time é responsável por definir as políticas e normativas, bem como as diretrizes gerais, monitoramento contínuo, propostas de melhoria e retroalimentação dos resultados (feedback) do Programa de Gerenciamento de Uso dos Antimicrobianos (BRASIL., 2017; CDC, 2014).

Deve ser definido um líder do time gestor responsável por reportar à direção do serviço de saúde as necessidades e resultados relacionados ao Programa e coordenar as

ações administrativas e gerais. O time operacional que é responsável pela elaboração, execução e monitoramento das ações do Programa de Gerenciamento. Deve ser formado, minimamente, por: infectologista ou médico com expertise em doenças infecciosas, farmacêutico clínico preferencialmente com expertise em doenças infecciosas e uso de antimicrobianos, enfermeiro da CCIH e microbiologista clínico. Este time deve ser coordenado por um líder operacional que, preferencialmente, deve ser um infectologista/médico com expertise em doenças infecciosas ou um farmacêutico clínico com conhecimento em doenças infecciosas (BRASIL., 2017; CDC, 2014).

2.3.3 Especialização

Especialização em doenças infecciosas e/ou administração de antimicrobianos são importantes para os líderes dos programas, para desenvolver e gerenciar com sucesso o uso de antimicrobianos (BARLAM et al., 2016b; CDC, 2014).

2.3.4 Ação

É o desenvolvimento de ações para melhorar a prescrição de antimicrobianos. Essas ações são voltadas ao uso correto de antimicrobiano e envolvem desde a avaliação criteriosa sobre sua necessidade de uso, a escolha de um fármaco eficaz, seguro, com custo equilibrado e que seja administrado por tempo, dose e intervalos posológicos apropriados (BRASIL., 2017; CDC, 2014). Exemplos de ações (BARLAM et al., 2016b; BRASIL., 2017; CDC, 2014; DELLIT et al., 2007):

- Utilização de protocolos clínicos para as principais síndromes clínicas;
- Adoção das boas práticas de prescrição, como documentação de dose, duração e indicação do antimicrobiano;
- Auditoria prospectiva de prescrição com intervenção e divulgação dos dados;

-
- Readequação da terapia, conforme resultados microbiológicos;
 - Análise técnica das prescrições pela farmácia;
 - Restrição com uso de formulário terapêutico e pré-autorização de antimicrobianos.

É importante evitar implementar muitas políticas e intervenções simultaneamente; deve-se priorizar as intervenções com base nas necessidades da instituição conforme definido por medidas de uso geral e relatórios (BARLAM et al., 2016b; BRASIL., 2017; CDC, 2014; DELLIT et al., 2007).

2.3.5 *Monitoramento do programa*

Monitorar as ações estratégicas e os resultados relacionados ao Programa é fundamental para identificar oportunidades de melhoria e avaliar o impacto das ações, assim como promover o retorno das informações para todos os profissionais envolvidos (BRASIL, 2017; CDC, 2014).

Os principais indicadores utilizados para o monitoramento dos programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos podem ser divididos em duas categorias. Os indicadores ou medidas de processo (que tem objetivo de ver se as políticas e diretrizes são seguidas como esperado) vinculam-se à qualidade na utilização de antimicrobianos (BRASIL., 2017; CDC, 2014).

Para esse indicador deve-se realizar avaliações periódicas no uso de antimicrobianos ou o tratamento de infecções para determinar a qualidade do uso de antimicrobianos. Os exemplos incluem determinar a indicação do antimicrobiano; duração do tratamento, percentual de revisão dos antimicrobianos prescritos após 48-72 horas do início da antibioticoterapia, percentual de descalonamento da antibioticoterapia inicial e percentual de adesão aos protocolos de antibioticoterapia. Para intervenções que

fornece feedback aos prescritores é importante documentar as intervenções e calcular o percentual de aceitação (BRASIL., 2017; CDC, 2014).

Os indicadores de processo podem utilizar algumas medidas para mensurar e avaliar o consumo e o uso de antimicrobianos, como (BRASIL, 2017; CDC, 2014):

- Dose Diária Definida (DDD);
- Dias de Terapia – (“Days of Therapy“- DOT);
- Duração da Terapia (“Lenght of Therapy” – LOT).

A DDD é a dose média diária de manutenção do antimicrobiano, expressa em gramas, habitualmente usada por um adulto de 70 Kg, para a principal indicação terapêutica daquele medicamento (BRASIL., 2017; CDC, 2014), independentemente das variações genéticas, permitindo assim avaliar as tendências no consumo e fazer comparações entre os grupos populacionais (SÖZEN et al., 2013).

A técnica de medida DDD foi desenvolvida através de um estudo entre 1966-1967, realizado em seis países europeus, seguido por um simpósio em Oslo, em 1969, que discutiu o consumo de drogas e evidenciou a necessidade de um sistema de classificação internacionalmente aceito para estudos de consumo, assim os pesquisadores noruegueses desenvolveram um sistema conhecido como classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) e para medir o uso de drogas o método DDD sendo que a metodologia ATC / DDD foi descrita pela primeira vez em 1976 (SÖZEN et al., 2013).

Para a realização de estudos dentro de unidades hospitalares, a Organização Mundial de Saúde recomenda a expressão dos resultados em DDD/100 leitos/dia (lê-se número de DDD por cem leitos-dia), o qual é determinado a partir da seguinte fórmula (WHO, 2013):

$$\text{DDD (Medicamento)/100 Leitos/dia} = \frac{A}{B} \times \frac{100}{T \times C \times F}$$

A = Quantidade total do medicamento consumido (em Ui ou g) no período considerado;

B = DDD estabelecida para o medicamento (obedece a tabela do *Nordic Councilon Medicines*);

T = Período de tempo de observação em dias;

C = Leitos disponíveis no hospital;

F = Índice de ocupação no tempo considerado.

A Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde adotou como fórmula: ((Quantidade total do antimicrobiano (em g) consumido no período de tempo considerado/ DDD estabelecida) dividido pelo número de pacientes-dia no mesmo período) X 1000 (BRASIL., 2017).

O DDD é muitas vezes igual para várias formas farmacêuticas da mesma droga, porem podem-se atribuir DDDs diferentes quando a biodisponibilidade é substancialmente diferente para várias vias de administração (por exemplo, administração oral e parenteral de morfina) ou se as formas de dosagem forem utilizadas para diferentes indicações (SÖZEN et al., 2013).

Os Dias de Terapia – (“*Days of Therapy*”- DOT) é o número de dias em que um paciente recebe um agente antimicrobiano (independentemente da dose). A fórmula do DOT pode ser observada como (BRASIL, 2017; CDC, 2014):

$$\text{DOT} = \frac{\text{Número total de dias de uso de cada antimicrobiano}}{\text{Total de pacientes – dia}} \times 1000$$

A duração da Terapia (“*Lenght of Therapy*” – LOT) é o número de dias em que o paciente recebe agentes antimicrobianos sistêmicos, independentemente do número de fármacos, corresponde à LOT. A LOT não pode ser usada para comparar o uso de drogas

específicas, diferente da DOT, mas fornece uma avaliação mais precisa da duração da terapia antibacteriana. Fórmula da LOT (BRASIL, 2017; CDC, 2014):

$$\text{LOT} = \frac{\text{Número total de dias de uso de todos os antimicrobianos}}{\text{Total de pacientes – dia}} \times 1000$$

Esses indicadores devem ser calculados mensalmente, de forma global para todos os antimicrobianos usados no hospital ou por setores ou grupos de antimicrobianos específicos (BRASIL., 2017; CDC, 2014; COOKE et al., 2016). Como existem limitações no uso do método DDD, como: incapacidade de mostrar o número de pacientes de fato expostos aos fármacos; não existir DDD padrão para pediatria onde as doses individuais variam de acordo com o peso; aplicação do método para terapia combinada (Exemplo: usar metronidazol + cefazolina para tratar uma infecção intra-abdominal, embora de espectro mais estreito, resultará no dobro de DDDs quando comparada ao uso de meropenem isoladamente) e na necessidade de ajustes de dose (infecções mais graves, pacientes obesos e insuficiência renal, podem superestimar ou subestimar o consumo); estas dificultam inferir os dias de terapia a partir da DDD e por isso as medidas de DOT e LOT, complementam as análises quanto ao consumo e uso de antimicrobianos (BARLAM et al., 2016b; BRASIL., 2017).

A medida do DOT oferece maior relevância clínica e maior precisão na relação entre o tratamento recebido e o paciente, em comparação com a DDD, porem existe limitação no uso desta para a terapia combinada de antimicrobianas em uma mesma indicação clínica, por exemplo, num tratamento de 7 dias, dois antimicrobianos combinados contribuem para 14 DOTs, enquanto em monoterapia soma 7 DOTs. Essa limitação é corrigida usando a medida de LOT, aonde o número de antimicrobianos usados no tratamento é irrelevante (BRASIL., 2017). Por mais que o DOT seja preferido como medida, utilizar o DDD vem sendo uma alternativa muito utilizada em hospitais que não obtém dados de uso de antimicrobianos ao nível do paciente (BARLAM et al.,

2016b) e nenhum dos indicadores DDD, DOT e LOT referem-se ao fato de que estes não analisam se as indicações dos antimicrobianos estão corretas (BRASIL., 2017).

Indicadores ou medidas de desfecho/resultado (tem o objetivo de ver se as intervenções melhoraram o uso de antimicrobianos e os resultados dos pacientes): podem ser categorizados em microbiológicos, clínicos e financeiros (custos) (BRASIL., 2017; CDC, 2014).

Os principais indicadores recomendados para análise do impacto microbiológico são as taxas de incidência de infecção por *C. difficile* e por bactérias multirresistentes de destaque, como as Enterobactérias produtoras-ESBL, as Gram-negativas (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*) e também as Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus spp.*) (BRASIL., 2017).

Os indicadores que avaliam os desfechos clínicos são: taxas de mortalidade global e específica relacionada a bactérias resistentes, extensão da permanência (duração da hospitalização), taxas de melhora clínica/cura e readmissão relacionada a diagnósticos infecciosos e taxas de reações adversas aos antimicrobianos (BRASIL., 2017).

Para avaliar os custos sobre o consumo de antimicrobianos pode-se utilizar o indicador, Custo da Terapia (“*Cost of Therapy*” – COT), indicador importante para avaliar os programas de gerenciamento de uso de antimicrobianos, mas não podem ser usados para mensuração do desempenho do hospital em comparação com outros serviços de saúde (BRASIL., 2017).

2.3.6 Educação

É uma ferramenta para motivar os profissionais de saúde à prescrição melhorada e tem como objetivo aumentar a conscientização sobre a importância da prescrição dos antimicrobianos, aumentar a adesão aos protocolos locais e assim garantir o efeito

fármaco-terapêutico máximo dos antimicrobianos. Os programas devem fornecer atualizações periódicas sobre a prescrição de antimicrobianos, a resistência aos antimicrobianos e doenças infecciosas que abordam problemas nacionais e locais. Como estratégias, podem ser realizadas capacitações presenciais ou à distância, seminários e treinamentos para todos os profissionais de saúde do serviço, podem ser disponibilizados guias de orientação, cartazes, mensagens eletrônicas sobre medidas de prevenção de infecção e uso terapêutico de antimicrobianos. A educação foi considerada mais efetiva quando comparada com intervenções e medidas de resultados (BRASIL., 2017; CDC, 2014).

2.3.7 Divulgação de resultados

Devem ser elaborados e divulgados relatórios do Programa voltados para o time gestor e lideranças do hospital, também se pode divulgar relatórios específicos para as unidades ou profissionais diretamente envolvidos com o gerenciamento do uso de antimicrobianos (por exemplo, dados de profilaxia cirúrgica para cirurgiões). A divulgação pode ser feita por meio de relatórios, boletins informativos, páginas eletrônicas, painéis, entre outras formas de comunicação. Esses relatórios devem incluir informações sobre o uso geral de antimicrobianos e as tendências, as intervenções realizadas, as atualizações sobre o progresso descrevendo as dificuldades e recomendações para melhorias futuras (BRASIL., 2017; CDC, 2014).

2.3.8 Intervenções de programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos

Os programas de gerenciamento de uso de antimicrobianos podem escolher entre uma gama de estratégias e diferentes formas de intervenções, as melhores abordagens para influenciar o uso ótimo de antimicrobianos dentro de suas próprias instituições. Qualquer intervenção de administração de antimicrobianos deve ser personalizada com base em necessidades locais, comportamentos de prescrições, barreiras e recursos (BARLAM et al., 2016b).

Um escore de intensidade realizado com 44 centros médicos americanos com o intuito de prevê o uso de antimicrobianos nas instituições, avaliou duas categorias principais: recursos (pessoal e software de vigilância automatizada) e estratégias (pré-autorização, auditoria com intervenção e feedback, educação, diretrizes, terapia parenteral - oral, descolonização, uso de formulários e otimização de dose). A pontuação média encontrada foi igual 55 (DP 21), sendo que para a categoria recursos, dos 60 pontos, a pontuação média foi de 34 (DP 18) e, para estratégias, de 40 pontos, a pontuação média foi de 22 (DP 8) (PAKYZ et al., 2014a).

Essa avaliação mostrou que os programas de gerenciamento de antimicrobianos possuem farmacêuticos integrantes em 95% (42) e que 52% (23) utilizaram software automatizado para vigilância. Com relação às estratégias 30 (68%) utilizavam pré-autorização (restrição com formulário) e 8 (27%) determinavam tempo de uso automático para esses medicamentos, 39 (89%) implantaram auditoria com intervenção e política de feedback, sendo que 14 (36%) tiveram revisões de conduta de um médico e farmacêutico, enquanto 23 (59%) foram conduzidas apenas por farmacêuticos e 2 (5%) só pelo médico. O contato com o prescritor para realizar intervenção foi: cara a cara em 25 (57%) e por telefone em 37 (84%). Os resultados indicam que o uso de estratégias e intervenções estão associadas ao uso de antimicrobiano, assim maiores escores foram associados com menor uso (PAKYZ et al., 2014a).

As intervenções implantadas, o número de antimicrobianos avaliados e restringidos, são importantes na eficácia de um programa de gerenciamento de antimicrobianos, para diminuir o consumo e reduzir a duração do tratamento com antimicrobianos, e dessa forma diminuir o tempo de permanência dos pacientes e custos relacionados ao uso destes medicamentos (DAVEY et al., 2017; LAROCCO, 2003; PAKYZ et al., 2014a). Existem muitos exemplos bem-sucedidos da implantação de programas de gerenciamento de antimicrobianos em diferentes partes do mundo, a estrutura e as ações escolhidas variam entre as instituições e países.

Nos Estados Unidos, a realização de uma intervenção orientada por farmacêutico, realizada três dias por semana em um hospital comunitário, demonstrou redução de 64% nos DOTs por 1000 pacientes-dias e de 37% no total de gastos com antimicrobianos, assim como houve uma diminuição no uso de carbapenêmicos, vancomicina e levofloxacina (VETTESE et al., 2013)

Em um Hospital no norte de Taiwan, a média mensal de permanência dos pacientes internados diminuiu depois da implantação, passando 7,8 dias em 2011 para 6,9 em 2013 ($p < 0,001$), o custo mensal médio dos antimicrobianos diminuiu 46,9%, passando de US \$ 30.146,8 em 2011 para US \$ 16.021,3 em 2013 ($p < 0,001$) e a DDD/100 leitos-dia passou de 66,9 (2011) para 48,4 (2013), a redução pode ser observada também na taxa de resistência antimicrobiana de bactérias Gram-positivas ($p < 0,013$) e Gram- Negativas ($p < 0,001$) (WU et al., 2015).

Na Polônia, após cinco anos da implantação do programa de uso racional de antimicrobianos em um hospital, houve redução no consumo passando de 59,6 DDD/100 leitos-dia em 2007 para 39,9 em 2009 e para 47,88 em 2013, e no número de cepas isoladas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e *Acinetobacter baumannii*, resistente a carbapenêmicos (KUZIEMSKI et al., 2015).

Na Alemanha, foi possível observar queda no consumo de antimicrobianos após intervenção de 67,1 DDD/100 leitos-dia (2010-2011) para 51,0 (2012-2013) ($p < 0,001$) e na mortalidade de 3,0% (623/20 954) para 2,5% (576/22 719, $p = 0,005$). A taxa de resistência bacteriana aos antimicrobianos estudados também reduziu de 11% para 5% (SCHOLZE et al., 2015). Dentre as recomendações, o uso de pré autorização e auditoria prospectiva com feedback, podem influenciar positivamente o consumo e uso ótimo dos antimicrobianos (BARLAM et al., 2016b), a comparação entre as duas ações estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação de pré autorização e auditoria prospectiva e estratégias de feedback para o manejo de antimicrobianos.	
Pré autorização	Auditoria prospectiva e Feedback
Vantagens	
<ul style="list-style-type: none"> – Reduz o início de antimicrobianos desnecessários / inapropriados – Otimiza escolhas empíricas – Solicita revisão de dados clínicos / culturas anteriores no momento do início da terapia – Diminui os custos com antimicrobianos, (antimicrobianos de alto custo) – Fornece mecanismo para resposta rápida à falta de antimicrobianos – Controle direto sobre o uso de antimicrobianos 	<ul style="list-style-type: none"> – Pode aumentar a visibilidade do programa de administração de antimicrobianos e criar relacionamentos colegiados – Mais dados clínicos disponíveis para recomendações, aumentando a aceitação pelos prescritores – Maior flexibilidade no momento das recomendações – Fornece benefícios educacionais aos clínicos – A autonomia do prescritor é mantida – Pode abordar a des-escalação de antimicrobianos e a duração da terapia
Desvantagens	
<ul style="list-style-type: none"> – Impacta apenas o uso de agentes restritos – Perda de autonomia do prescritor – Pode atrasar a terapia – Eficácia depende da habilidade do aprovador – Pode simplesmente mudar para outros agentes antimicrobianos e selecionar diferentes padrões de resistência aos antimicrobianos 	<ul style="list-style-type: none"> – Conformidade voluntária – Tipicamente trabalho intensivo – O sucesso depende do método de feedback aos prescritores – Os prescritores podem relutar em mudar a terapia se o paciente estiver indo bem – A identificação das intervenções pode exigir suporte à tecnologia da informação e / ou compra de sistemas de vigilância computadorizados – Pode levar mais tempo para obter reduções no uso específico de antimicrobianos
Fonte: Tabela adaptada (BARLAM et al., 2016)	

A implantação da estratégia auditoria com feedback podem diminuir significativamente o consumo de antimicrobianos (quando medido DOT e LOT pré e pós intervenção) e a necessidade de intervenção nas prescrições ao longo do tempo, o que pode indicar aprendizado e adesão as recomendações do programa pelos prescritores (ELLIGSEN et al., 2012; NEWLAND et al., 2012).

Essa estratégia e a pré-autorização de antimicrobianos parenterais, pode ainda diminuir os gastos (GROSS et al., 2001) e aumentar a susceptibilidades aos antimicrobianos, como carbapenêmicos, beta-lactâmicos e quinolonas, principalmente em unidade de terapia intensiva (ELLIGSEN et al., 2012; WHITE JR. et al., 1997).

A restrição através de formulários e autorização prévia ajuda também a diminuir o risco de infecções por *Clostridium difficile* (ELLIGSEN et al., 2012; FEAZEL et al., 2014) e o uso de estratégias como estimular tempo limite de antimicrobianos e pedidos de parada, são importantes para encorajar os prescritores a realizar uma revisão rotineira de regimes de antimicrobianos para melhorar a prescrição de antimicrobianos (BARLAM et al., 2016b). Para auxiliar nessas intervenções, os sistemas informatizados são aliados no controle de prescrições e consumo de antimicrobianos (BUISING et al., 2008).

Resultado observado em um estudo com 22 hospitais nos Estados Unidos entre 2002 a 2006 mostrou que hospitais que restringiam o uso de carbapenêmicos ($n = 8$; 36%) utilizaram significativamente menos carbapenêmicos ($p = 0,04$) e relataram menores taxas de incidência de *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao mesmo ($p = 0,01$), esses hospitais também usaram menos fluoroquinolonas do que aqueles que não o restringiam o uso (PAKYZ; OINONEN; POLK, 2009).

Optar em controlar um medicamento apenas também pode trazer benefícios, por exemplo, a restrição do ciprofloxacino, em um Hospital de ensino de cuidados terciários (com 295 leitos), diminuiu de forma significativa o percentual ($p = 0,0351$) e a taxa ($p = 0,0006$) de isolados de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos, mas não houve alterações significativas nas susceptibilidades de isolados de Enterobactérias ou *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos (LEWIS et al., 2012).

A pré-autorização exige disponibilidade em tempo real da equipe que fornece aprovação, por isso as instituições que optam por essa intervenção, muitas vezes permitem a administração do antimicrobiano restrito durante a noite, não restringir o

antimicrobiano nas primeiras 24 horas, para facilitar a comunicação sem impedir a prescrição e administração do mesmo (BARLAM et al., 2016b).

A revisão pós-prescrição de antimicrobianos mostrou que 27,3% dos mesmos eram injustificados (COSGROVE et al., 2012), e das recomendações necessárias 38% era para interromper um ou mais antimicrobianos, devido à cobertura duplicada, uso inadequado ou duração excessiva; 33% para mudar a via de administração de intravenosa para oral; 23% para substituir ou adicionar um antimicrobiano ao regime; e 6% mudaram a dosagem (LAROCCO, 2003).

E embora bem-sucedidas a maioria das intervenções realizadas não usa técnicas de mudança de comportamento mais efetivas, como métodos educacionais. A disseminação de materiais educacionais, material impresso ou reuniões está associado ao uso melhorado de antimicrobianos (DAVEY et al., 2017), e está relacionado ao aumentando do número de prescrições adequadas ou satisfatórias. Entretanto as estratégias educacionais são provavelmente mais eficazes quando combinadas com outras estratégias de intervenção (LANDGREN et al., 1988).

Além das intervenções já mencionadas, outras estratégias podem ser adotadas para o uso racional de antimicrobianos e para melhorar os resultados do paciente, assim os programas de gerenciamento de uso de antimicrobianos devem desenvolver e implementar diretrizes/protocolos clínicos para síndromes de doenças infecciosas comuns, com sugestões específicas de duração, para facilitar as práticas clínicas e prescrição de antimicrobianos (BARLAM et al., 2016b).

Estratégias mais simples como o uso de terapia sequencial, mudança de via de administração de intravenosa para via oral são eficientes para reduzir os custos e a duração da internação, assim como trabalhar junto com Laboratório de microbiologia para realizar relatórios de suscetibilidade e frequências de microrganismos e no desenvolvimento de antibiogramas estratificados, que auxiliem na terapia empírica. O

laboratório também deve ajudar a padronizar o uso de: testes virais rápidos para patógenos respiratórios; incorporação de marcadores fúngicos não culturais e implantar marcadores infecciosos como Procalcitonina, exames que devem contribuir para a redução do uso de antimicrobianos inapropriados (BARLAM et al., 2016b).

A aceitação e adesão dos prescritores as intervenções são fundamentais para o sucesso dos programas de gerenciamento de antimicrobianos, e varia na literatura de 29,92% (GALLAGHER et al., 2014), 66,7% (COSGROVE et al., 2012), 69% (LAROCCO, 2003) a 84% (LOBO et al., 2016). Um estudo mostrou que os clínicos tiveram uma visão positiva do programa, concordando que a implantação melhorou o uso (83%, 161 de 194) e qualidade do atendimento do paciente (82%, 161 de 194), assim como diminuiu o uso inadequado (84%, 162 de 194) de antimicrobianos. Além disso, 66% (124 de 189) acreditam que a implantação os levou a praticar a mudanças. Por outro lado queixas como remoção da autonomia (11%), intervenção na decisão clínica (6%) e ameaça ao fornecer recomendações (5%) foram relatadas (STACH et al., 2012). Das intervenções, os clínicos elegeram como as mais relevantes o desenvolvimento de diretrizes empíricas de antimicrobianos (80%, 152 de 189), e o desenvolvimento de treinamentos na escola de medicina ou residência (80%, 152 de 189) (STACH et al., 2012).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A taxa de adesão dos prescritores as intervenções propostas pelo PGA, foi acima da média da literatura. Das variáveis estudadas, observamos que a presença de perda de função renal esteve significativamente relacionada a adesão as intervenções.

A tendência de uma maior adesão na Unidade de Terapia intensiva nos mostrou a importância do contato pessoal e dos *rounds* multiprofissionais que podem influenciar positivamente na adesão as intervenções realizadas, além do papel educacional desta estratégia.

A adesão as intervenções tiveram impacto significativo no consumo de antimicrobianos e no número de dias que a instituição deixou de usar antimicrobianos, que somado a redução real dos custos demonstram a efetividade e a importância de um trabalho contínuo do PGA. Assim, como utilizar mais de uma estratégia para o gerenciamento de antimicrobianos e ter um PGA consolidado podem ter influenciado positivamente, tanto na prescrição adequada como na adesão dos prescritores quando encontrado inconsistências.

A avaliação da simulação de um programa ideal demonstrou uma oportunidade de aumentar a economia da instituição e diminuir ainda mais o consumo de antimicrobianos, assim como a avaliação individual das intervenções que demonstram necessidade de estratégias para melhorar, por exemplo, a adesão a mudança de via de administração dos antimicrobianos, por ser uma estratégia simples que diminui custos e aumenta a segurança na administração dos medicamentos.

Essas oportunidades de melhoria para o programa demonstram que investimentos nele podem ter retorno positivo para instituição e para a segurança dos pacientes e justificam o apoio administrativo contínuo às atividades realizadas pelo PGA.

Para conhecer o real impacto na resistência bacteriana, tempo de internação, mortalidade dos pacientes e nos custos são necessárias pesquisas sequenciais com maior tempo de avaliação e com outros parâmetros de custo associados.

Os PGA também são um bom exemplo da importância do trabalho multiprofissional, e uma área acendente para o farmacêutico, que se tornou um membro fundamental dentro dos programas no gerenciamento, execução de estratégias e na análise de resultados.

Muitas perguntas ainda precisam ser respondidas, entre elas, como é a prescrição dos antimicrobianos não avaliados pelo PGA na instituição, visto que mais de 80% das prescrições não são avaliadas. E o uso de antimicrobianos na comunidade, nas Instituições de Longa Permanência para Idosos e em Hospitais menores com menos recursos e que não possuem PGA, como saber se o uso é realizado de forma racional, segura e econômica.

Os resultados encontrados podem chamar a atenção para os problemas relacionados com a prescrição indiscriminada de antimicrobianos e a importância dos PGA para diminuir os erros, aumentar a segurança dos pacientes e diminuir também os gastos com a saúde, podendo subsidiar novas políticas locais para o uso racional destes medicamentos tão importante para a saúde de todos nós.

...

REFERÊNCIAS

ABREU, A. G. et al. *Nosocomial infection and characterization of extended-spectrum β -lactamases-producing Enterobacteriaceae in Northeast Brazil*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 44, n. 4, p. 441–446, 2011.

ADVFN BRASIL. *Portal de investimentos em ações da bolsa de valores do Brasil, com cotações da Bovespa e BM&F*. Disponível em: <<https://br.advfn.com/moeda/dolar/2018/11>>. Acesso em: 2 jun. 2019.

ALDEYAB, M. A. et al. *An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of Clostridium difficile infection in hospital settings*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 67, n. 12, p. 2988–2996, 1 dez. 2012.

ARNOLD, R. S. et al. *Emergence of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria*. Southern medical journal, v. 104, n. 1, p. 40–5, jan. 2011.

BARLAM, T. F. et al. *Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America*. Clinical Infectious Diseases, v. 62, n. 10, p. 1197–1202, 2016.

BARROS, E. et al. *Antimicrobianos. Consulta Rápida*. 5º ed. Artmed, 2013.

BEARDSLEY, J. R. et al. *Show Me the Money: Long-Term Financial Impact of an Antimicrobial Stewardship Program*. Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 33, n. 04, p. 398–400, 2012.

BONELLA, G. F. *Avaliação de uma intervenção para a descontinuação precoce da terapia antimicrobiana intravenosa*. 68f. Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal De Uberlândia, 2016.

BOUCHER, H. W. et al. *Combating Antimicrobial Resistance : Policy Recommendations to Save Lives*. Infectious Diseases Society of America, v. 52, n. Suppl 5, p. 397–428, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde no 14: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015*. Brasília, 2016. Disponível em:

<<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-de-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n-13-avaliacao-dos-indicadores-nacionais-das-infecoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-e-resistencia-micro>> Acesso em 20 de janeiro de 2019

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde*. Brasília, 2017.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Portaria nº 54, de 18 de abril de 1996*. Brasília, 1996. Disponível em:

<http://www.engetecno.com.br/port/legislacao/med_grupo_tec_medicamentos.htm> Acesso em 20 de janeiro de 2019

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998*. Brasília, 1998. Disponível em: <MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. PORTARIA Nº 2.616, DE 12 DE MAIO DE 1998 Poder executivo, [s.d.]> Acesso em 20 de janeiro de 2019

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010*. Brasília, 2010.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 6: Detecção e Identificação e Bactérias de Importância Médica*. Brasília, v. 2, p. 1–154, 2013.

BRASINDICE. *Brasindice eletrônico Passo Fundo -RS*. Disponível em:

<<http://www.brasindice.com.br>> Acesso em 21 de novembro de 2018.

BRAZILIAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING - BRCAST. *Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e / ou epidemiológica, 2015*. Disponível em: <[brcast.org.br/download/documentos/orientacoes\(2\).pdf](http://brcast.org.br/download/documentos/orientacoes(2).pdf)> Acesso em 15 de setembro de 2019.

BUISING, K. L. et al. *Electronic antibiotic stewardship - Reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 62, n. 3, p. 608–616, 2008.

CARNEIRO, M. et al. *O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação*. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 57, p. 421–424, 2011.

CENTRO DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE DOENÇAS - CDC. *Antibiotic resistance threats in the United States, 2013* US. Department of Health and Human Services, 2013. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>> Acesso em 20 de janeiro de 2019

_____. *The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*. Department of Health and Human Services, 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/%0Ahttp://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html#_ENREF_46> Acesso em 20 de janeiro de 2019

COOKE, C. et al. *National Quality Partners Playbook : Antibiotic Stewardship in Acute Care*. National Quality Forum, p. 38, 2016.

COSGROVE, S. E. et al. *Evaluation of Postprescription Review and Feedback as a Method of Promoting Rational Antimicrobial Use: A Multicenter Intervention*. Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 33, n. 04, p. 374–380, 2 abr. 2012.

DAVEY, P. et al. *Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 2, 2017.

DELLIT, T. H. et al. *Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship*. Clinical Infectious Diseases: Oxford Journals, v. 44, n. 2, p. 159–77, 2007.

DEL POZO, G.. *Descrição dos custos da administração de antibióticos e características de prescrição no Hospital das Especialidades das Forças Armadas do Equador*. Biomedical Journal, v. 3, p. 12, 2017.

DIK, J.-W. H. et al. *Measuring the impact of antimicrobial stewardship programs*. Expert Review of Anti-infective Therapy, v. 14, n. 6, p. 569–575, 2 jun. 2016.

DRUMMOND, M. et al. *Standardizing Methodologies for Economic Evaluation in Health Care: Practice, Problems, and Potential*. International Journal of Technology Assessment in Health Care, v. 9, n. 1, p. 26–36, 10 mar. 1993.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - ECDC. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm, 2015.

- ELLIGSEN, M. et al. *Audit and Feedback to Reduce Broad-Spectrum Antibiotic Use among Intensive Care Unit Patients A Controlled Interrupted Time Series Analysis*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 33, n. 04, p. 354–361, 2 abr. 2012.
- EVANGELISTA, S. DE S.; DE OLIVEIRA, A. C. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a global problem*. *Revista brasileira de enfermagem*, v. 68, n. 1, p. 136–43, 2015.
- FAIR, R. J.; TOR, Y. *Perspectives in Medicinal Chemistry Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century*. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, p. 25–64, 2014.
- FEAZEL, L. M. et al. *Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 69, n. 7, p. 1748–1754, 2014.
- FRAKING, F. N. J. et al. *Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing bacteria*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 57, n. 7, p. 3092–3099, jul. 2013.
- FREITAS, T. C. et al. *Análise do perfil de resistência a carbapenêmicos: já estamos vivenciando o cenário das superbactérias? (monitorização intensiva de antimicrobianos de reserva/estratégicos pelo programa stewardship CP.2017.PJ.207)*. XXVI Encontro de Extensão - Encontros Universitários da UFC 2017. Anais. Fortaleza, 2017
- GALLAGHER, J. et al. *Cost-outcome description of clinical pharmacist interventions in a university teaching hospital*. *BMC Health Services Research*, v. 14, n. 1, p. 177, 2014.
- GOLDSTEIN, E. J. C. et al. *Approaches to modifying the behavior of clinicians who are noncompliant with antimicrobial stewardship program guidelines*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 63, n. 4, p. 532–538, 2016.
- GORDON, K. et al. *Impact of an antimicrobial stewardship program on outcomes in patients with community-acquired pneumonia admitted to a tertiary community hospital*. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 75, n. 11_Supplement_2, p. S42–S50, 1 jun. 2018.
- GROSS, R. et al. *Impact of a Hospital-Based Antimicrobial Management Program on Clinical and Economic Outcomes*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 33, n. 3, p. 289–295, 2001.

HEARD, K. L. et al. *Evaluating the impact of the ICNET® clinical decision support system for antimicrobial stewardship*. Antimicrobial Resistance & Infection Control, v. 8, n. 1, p. 4–9, 2019.

HORTON, C. D. et al. *Non-adherence to antimicrobial stewardship prospective audit and feedback advice: Risk factors and clinical consequences*. Journal of Infection and Chemotherapy, v. 25, n. 6, p. 485–488, 2019.

HSVP. *Tratamento de infecções por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos*. Protocolo do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Passo Fundo –RS, 2018.

HSVP. *Polimixina uso clínico*. Protocolo do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Passo Fundo -RS, 2019.

KHDOUR, M. R. et al. *Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study*. British Journal of Clinical Pharmacology, v. 84, n. 4, p. 708–715, 1 abr. 2018.

KUZIEMSKI, A. et al. *Evaluation of the efficiency of hospital antibiotic policy applied in dr jan bizieli university hospital no 2 in bydgoszcz in 2009-2013*. National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene, p. 523–528, 2015.

LANDGREN, F. T. et al. *Changing antibiotic prescribing by educational marketing*. The Medical journal of Australia, v. 149, n. 11–12, p. 595–9, 1988.

LAROCCO, A. *Concurrent Antibiotic Review Programs--A Role for Infectious Diseases Specialists at Small Community Hospitals*. Clinical Infectious Diseases, v. 37, n. 5, p. 742–743, 1 set. 2003.

LEWIS, G. J. et al. *Decreased Resistance of Pseudomonas aeruginosa with Restriction of Ciprofloxacin in a Large Teaching Hospital's Intensive Care and Intermediate Care Units*. Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 33, n. 04, p. 368–373, 2 abr. 2012.

LOBO, L. G. et al. *Resultados de um programa multidisciplinar de otimização do uso de antimicrobianos*. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 7, n. 1, p. 1–5, 2016.

MAEDA, M. et al. *Effect of interventions by an antimicrobial stewardship team on clinical course and economic outcome in patients with bloodstream infection*. Journal of Infection and Chemotherapy, v. 22, n. 2, p. 90–95, fev. 2016.

MALANI, A. N. et al. *Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program*. American Journal of Infection Control, v. 41, n. 2, p. 145–148, 2013.

NAYLOR, N. R. et al. *Is antimicrobial stewardship cost-effective? A narrative review of the evidence*. Clinical Microbiology and Infection, v. 23, n. 11, p. 806–811, 2017.

NEWLAND, J. G. et al. *Impact of a prospective-audit-with-feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital*. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, v. 1, n. 3, p. 179–186, 2012.

O'NEILL, J. *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Review on Antimicrobial Resistance, n. December, p. 1–16, 2016.

PAKYZ, A. L. et al. *An evaluation of the association between an antimicrobial stewardship score and antimicrobial usage*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 70, n. 5, p. 1588–1591, 2014a.

_____. *Facilitators and barriers to implementing antimicrobial stewardship strategies: Results from a qualitative study*. American Journal of Infection Control, v. 42, n. 10, p. S257–S263, 2014b.

PAKYZ, A. L.; OINONEN, M.; POLK, R. E. *Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 53, n. 5, p. 1983–1986, 2009.

PEREZ, F. et al. *The continuing challenge of ESBLs*. Current Opinion in Pharmacology, v. 7, n. 5, p. 459–469, out. 2007.

PINTO, F. D. M. et al. *Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre*. Clinical And Biomedical Research, v. 34, n. 1, p. 47–52, 2014.

RECHENCHOSKI, D. Z. et al. *Antimicrobial activity evaluation and comparison of methods of susceptibility for Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing Enterobacter spp. isolates*. Brazilian Journal of Microbiology, v. 48, n. 3, p. 509–514, 2017.

ROCA, I. et al. *The global threat of antimicrobial resistance: Science for intervention*. New Microbes and New Infections, v. 6, n. January 2015, p. 22–29, 2015.

ROSSI, F. et al. *Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 21, n. 1, p. 98–101, 2017.

SANDER, H. et al. *Assessment of the Polymyxin B Antimicrobial Activity Tested against 26,921 Clinical Strains of Gram-Negative Bacilli Collected in Europe: Report from 10 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program* ENTRY Antimicrobial Surveillance North Liberty, 2007. Disponível em: <<https://www.jmilabs.com/publications/assessment-of-the-polymyxin-b-antimicrobial-activity-tested-against-26921-clinical-strains-of-gram-negative-bacilli-collected-in-europe-report-from-10-years-of-the-sentry-antimicrobial-surveillance/>> Acesso em 20 de janeiro de 2019.

SANTOS, R. P. DOS et al. *Política de antimicrobianos HCPA*. Infection Control, 2010.

SANTOS, S. O. DOS; BREZOLIN, D.; HÖRNER, R. *Acinetobacter spp. e Pseudomonas aeruginosa resistentes aos carbapenêmicos no Hospital Universitário de Santa Maria, Rio Grande do Sul*. Scientia medica, v. 24, n. 2, p. 150–155, 2014.

SCHOLZE, K. et al. *The Reduction in Antibiotic Use in Hospitals*. 714 Deutsches Ärzteblatt International |, v. 2011, n. December 2013, p. 714–721, 2015.

SECOLI, S. R. et al. *Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão*. Ciência & Saúde Coletiva, v. 10, n. suppl, p. 287–296, dez. 2005.

SEIBERT, G. et al. *Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Klebsiella pneumoniae carbapenemase em um hospital escola*. Einstein, v. 12, n. 55, p. 282–286, 2014.

SHEA; IDSA; PIDS. *Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS)*. Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 33, n. 04, p. 322–327, 2012.

SIEGEL, J. D. et al. *Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006*. Centers for Disease Control and Prevention, p. 1–75, 2006.

SILVA DE FREITAS, R. *Estudo exploratório sobre a influência que a auditoria de prescrições de antimicrobianos exerce sobre o desfecho clínico do paciente em um hospital especializado em cardiologia*. 21f. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

SINGH, S. et al. *Implementation and Impact of an Antimicrobial Stewardship Program at a Tertiary Care Center in South India*. Open Forum Infectious Diseases, v. 6, n. 4, p. 1–7, 2019.

SÖZEN, H. et al. *Application of ATC / DDD methodology to evaluate of antibiotic use in a general hospital in Turkey*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, p. 2–7, 2013.

STACH, L. M. et al. *Clinicians' Attitudes Towards an Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital*. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, v. 1, n. 3, p. 190–197, 1 set. 2012.

TRIVEDI, K. K. et al. *Identifying best practices across three countries: hospital antimicrobial stewardship in the United Kingdom, France, and the United States*. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 59, n. January, p. S170–S178, 2014.

VASQUEZ, A. *Implantación de un programa de optimización del uso de antibióticos y análisis de su impacto en un servicio de Cirugía General y Digestiva*. Tese facultad de medicina doctorado en investigación en ciencias médico-quirúrgicas departamento de cirugía universidad complutense de madrid, p. 247, 2017.

VETTESE, N. et al. *Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, v. 38, n. 5, p. 401–404, 2013.

WHITE JR., A. C. et al. *Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes*. Clinical infectious diseases, v. 25, n. 1058- 4838 (Print), p. 230–239, ago. 1997.

ORGANIZATION WORLD HEALTH - WHO. *Antimicrobial resistance, Global Report on Surveillance*. Geneva, 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>> Acesso em 20 de janeiro de 2019.

_____. *Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. World Health Organization, 2001. Disponível em: <<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:WHO+Global+Strategy+for+Containment+of+Antimicrobial+Resistance#0>> Acesso em 20 de janeiro de 2019.

_____. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013*. Oslo, 2013.

_____. *Global action plan on antimicrobial resistance*. World Health Organization, Geneva, 2015. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/> Acesso em 20 de janeiro de 2019.

_____. *Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos*. WHO Library Cataloguing-in-Publication. Genebra, 2016. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255204/1/9789243509761-spa.pdf?ua=1>>. Acesso em 20 de janeiro de 2019.

_____. *Antimicrobial resistance*. Disponível em: <<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>>. Acesso em 19 de junho de 2019

WU, C. et al. *Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2015.

YEO, C. L. et al. *Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v. 31, n. 4, p. 583–590, 4 abr. 2012.

ANEXOS

Anexo A. Solicitação de avaliação de projeto de pesquisa envolvendo seres humanos



Hospital São Vicente de Paulo

**CENTRO DE GERENCIAMENTO EM PESQUISAS (CGP-HSVP)
COMISSÃO DE PESQUISAS E PÓS-GRADUAÇÃO (CPPG)**

SOLICITAÇÃO DE AVALIAÇÃO DE PROJETO DE PEQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

"O pesquisador responsável pelo projeto declara que leu, compreendeu e se compromete a seguir as Normas para Submissão de Projeto de Pesquisa Acadêmica Envolvendo Seres Humanos à Comissão de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo e que as informações por ele prestadas neste formulário e no projeto de pesquisa são verdadeiras e contemporâneas."

1) TÍTULO DO PROJETO: Avaliação de um programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos

2) PESQUISADOR RESPONSÁVEL (CONTENDO FORMAÇÃO, TELEFONE, EMAIL E DESCRIÇÃO DO VÍNCULO COM O HSVP): Lidiane Riva Pagnussat, mestranda do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo, 54 981387347, lidianerpagnussat@gmail.com, farmacêutica do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar – HSVP

3) ORIENTADOR DO PROJETO, QUANDO PERTINENTE: Adriano Pasqualotti

4) RESPONSÁVEL JUNTO AO HSVP (CONTENDO NOME, SETOR E FUNÇÃO):
Gilberto da Luz Barbosa, Médico Gestor do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

5) ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL E DATA DA ASSINATURA:

Assinatura: Lidiane Riva Pagnussat Lidiane R. Pagnussat
Data: 08 de junho de 20 18.
Farmacêutica
CRF 15145

6) ASSINATURA DO RESPONSÁVEL JUNTO AO HSVP E DATA DA ASSINATURA:

Assinatura: Gilberto da Luz Barbosa Gilberto da Luz Barbosa
Setor: Serviço de Controle de Infecção CREMERS 13820
E-mail: CCIH@HSVP.COM.BR CP 273.458.230-91 Ramal: 4039

Passo Fundo, 08 de junho de 20 18.

Anexo B. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UPF

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de um programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos

Pesquisador: LIDIANE RIVA PAGNUGAT

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 93324618.9.0000.5342

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.784.341

Apresentação do Projeto:

Os antimicrobianos são os medicamentos mais prescritos para pacientes hospitalizados, o aumento do uso destes e a queda na descoberta de novos fármacos, associado ao uso inadequado, vem exercendo uma pressão seletiva sobre bactérias sensíveis, favorecendo o aparecimento de bactérias multiresistentes. As infecções causadas por esses microrganismos resistentes aos antibióticos necessitam tratamentos mais prolongados, que aumentam o tempo, os custos da internação, podendo ainda elevar a morbidade e mortalidade dos pacientes em comparação com infecções facilmente tratáveis com antibióticos. Neste contexto, mudanças nos padrões da prática clínica para promover o uso apropriado de antibióticos são essenciais, uma alternativa para aos serviços de saúde é a implantação dos programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos, definidos como intervenções coordenadas, destinadas a melhorar e medir o uso adequado de

agentes antimicrobianos por meio da promoção da seleção otimizada do regime antimicrobiano ideal. A implementação destes programas está relacionada com a redução da resistência antimicrobiana, de efeitos adversos graves, no consumo desses medicamentos e nos custos associados ao tratamento. Mas para alcançar esses objetivos é importante a adesão dos prescritores as intervenções propostas, o aceite destas intervenções podem variar de 29,92% a 84%. Por isso, conhecer a realidade de cada instituição torna-se fundamental para identificar os pontos mais frágeis, contribuindo na construção de novas ferramentas para a otimização da terapia antimicrobiana e segurança do paciente. Objetivo do projeto é avaliar as atividades

Endereço: BR 205- Km 202 Campus I - Centro Administrativo

Bairro: Divisão de Pesquisa / São José CEP: 99.053-000

UF: RS Município: PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157 E-mail: cep@upf.br



PPGEH

Programa de Pós-Graduação
em Envelhecimento Humano

Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - **FEFF**