



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VALÉRIA SANTOS BIZERRA

***Antimicrobial Stewardship Program:*** Diagnóstico e impacto da implantação na  
Unidade de Terapia Intensiva em Hospital do Sistema Único de Saúde

Recife

2020

VALÉRIA SANTOS BIZERRA

***Antimicrobial Stewardship Program:*** Diagnóstico e impacto da implantação na  
Unidade de Terapia Intensiva em Hospital do Sistema Único de Saúde

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Área de Concentração:** Fármacos e Medicamentos.

**Orientador:** Prof. Dr. Davi Pereira de Santana

**Co-orientador:** Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor

Recife

2020

Catálogo na fonte  
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

S625a Bizerra, Valéria Santos.

Antimicrobial Stewardship Program: Diagnóstico e impacto da implantação na Unidade de Terapia Intensiva em Hospital do Sistema Único de Saúde / Valéria Santos Bizerra. – 2020.

104 f.: il.; tab.

Orientador: Davi Pereira de Santana

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2020.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Gestão de Antimicrobianos. 2. Resistência Microbiana a Medicamentos. 3. Anti-Infecções. I. Santana, Davi Pereira de (Orientador). II. Título.

615.1 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2020-034)

VALÉRIA SANTOS BIZERRA

***Antimicrobial Stewardship Program:*** Diagnóstico e impacto da implantação na  
Unidade de Terapia Intensiva em Hospital do Sistema Único de Saúde

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-graduação em  
Ciências Farmacêuticas, do Centro de  
Ciências da Saúde, da Universidade  
Federal de Pernambuco, para  
obtenção do título de mestre em  
Ciências Farmacêuticas.

**Área de Concentração:** Fármacos e  
Medicamentos.

Aprovada em: 18/02/2020

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor (Co-orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profa. Dra Francisca Sueli Monte Moreira  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profa. Dra Maely Peçanha Fávero Retto  
Instituto Nacional de Câncer

Ao meu pai, Vital César dos Santos (*in memoriam*).

Minha mãe, Maria das Graças B. S. dos Santos.

Minha irmã, Janaína Santos Bezerra.

Dedico.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, princípio, meio e fim;

Aos Pacientes, inspiração diária para sempre continuar, razão maior de nosso trabalho;

A minha família, meu pai, Vital César dos Santos (*in memoriam*), exemplo de integridade, trabalho, honestidade e amor incondicional a sua família. Minha mãe, Maria das Graças B. S. dos Santos, pela presença sempre e dedicação incansável, espírito de zelo e cuidado absolutos. Minha irmã, Janaína Santos Bezerra, amiga, confidente, minha referência para sempre perseverar, mesmo diante de todas as adversidades. A meu tio Otaviano B. Santana Filho, por todo o incentivo e oportunidade dados, que me permitiram ter acesso à educação de qualidade, meu segundo pai;

Ao professor Danilo César Galindo Bedor, por ter acreditado nesta ideia como visionário que é, possibilitando esta tão valiosa parceria entre a universidade e um hospital de ensino do porte do Hospital da Restauração. Pelo profissionalismo e competência, muito obrigada;

A amiga querida, Diana Mendonça S. Guerra, por todo o companheirismo, ajuda e estímulos diários para que as dificuldades fossem superadas e os objetivos alcançados;

A amiga querida, Vanessa Xavier Barbosa, por toda contribuição e encorajamento nesta jornada;

Aos queridos amigos Anderson Lucas de Lavor, Geraldo Magno B. Gomes, Letícia da Costa Araújo e Renatha Danielle da Silva, farmacêuticos residentes na época, que acreditaram e embarcaram neste projeto junto comigo, permitindo que este trabalho fosse maior que esta dissertação, deixando um legado representado por um serviço pioneiro no estado de Pernambuco, muito obrigada;

Aos demais residentes Ana Souza R. do Nascimento, Bruno Felipe de O. Azevedo, Danilo Ewerton S. Oliveira e Thais Lúcia da Costa, que brilhantemente deram continuidade a este projeto pessoal e agora institucional, consolidando e expandindo

os processos, bem como a todos os outros que certamente irão agregar e melhorar a qualidade da assistência prestada aos nossos pacientes.

Ao meu querido amigo Cleiton Ramos, infectologista do HR, por toda a atenção, respeito, contribuição técnico-científica e espírito de trabalho em equipe;

À equipe médica da UTI, nas pessoas das queridas amigas Fátima Buarque e Sylvia Helene, médicas comprometidas com o serviço, pela dedicação e esforços para iniciarmos o programa, pelo acolhimento e toda contribuição sempre, muito obrigada;

A todos que compõem os serviços de Farmácia Hospitalar, CCIH, Enfermagem, Laboratório, Gestão de Suprimentos e Direção do Hospital da Restauração, sem o envolvimento de todos em cada momento, nada teria sido possível, muito obrigada;

## RESUMO

A resistência microbiana e as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) representam uma ameaça à saúde global e o *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) pode ser uma medida estratégica de combate. O ASP reúne abordagens conduzidas em equipe e sistemas de apoio à decisão clínica, sendo fundamentais para a otimização da antibioticoterapia, principalmente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Tratou-se de um estudo prospectivo, de intervenção quase-experimental, desenvolvido na UTI adulto de um hospital público, de extra porte, comparando-se os períodos anterior e posterior à implementação do ASP. Foi realizado diagnóstico situacional, no 1º semestre do ano de 2018 e aferição do impacto microbiológico, clínico e financeiro, decorrente da implantação, no 2º semestre de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital da Restauração, sob o parecer nº 2.632.961 (CAAE: 84019418.4.0000.5198) e os cálculos estatísticos obtidos pelo programa IMB SPSS na versão 23. Aplicou-se *Check list*, nos períodos anterior e posterior à implantação do ASP, constatando-se melhora de evidência de elementos essenciais, passando de 23,5% (8) para 73,5% (25), considerando-se todos os exemplos, além de cumprimento no segundo semestre, de 90% dos processos classificados como prioritários. Quanto à notificação de IRAS, houve redução da ocorrência na UTI ( $p=0,004$ ), após a intervenção. O diagnóstico microbiológico apontou 1.202 análises positivas, e dentre os isolados mais frequentes, predomínio de *A. baumannii* (25,87%), seguido de *P. aeruginosa* (23,65%), *K. pneumoniae* (9,49%), *P. mirabilis* (6,66%), *S. marcescens* (3,66%) e *S. aureus* (3,08%). Quanto aos indicadores de processo, houve declínio da DDD do meropenem ( $p=0,02$ ) e da polimixina B ( $p=0,007$ ). Evidenciou-se diminuição da DOT global, passando de 1566 dias para 1240, por 1000 pacientes-dia ( $p=0,015$ ) e da DOT da vancomicina ( $p=0,02$ ), polimixina ( $p=0,004$ ) e meropenem ( $p=0,008$ ), neste último caso envolvendo, principalmente o trato Respiratório ( $p=0,009$ ). As solicitações de tratamento com antimicrobianos também diminuíram ( $p=0,022$ ), especialmente meropenem ( $p=0,003$ ), amicacina ( $p=0,039$ ) e polimixina B ( $p=0,001$ ), com aumento para piperacilina/tazobactam ( $p=0,01$ ). A média mensal de antimicrobianos passou de 3,13 para 2,87, por paciente. Quanto aos desfechos microbiológicos, a taxa de incidência de bactéria multirresistentes diminuiu (26,24 versus 15,17), com  $p=0,025$ ,

sem evidências de aumento significativo dos padrões de resistência. Considerando os desfechos clínicos, identificou-se redução da mortalidade de todos os casos ( $45,95 \pm 9,51$  *versus*  $43,63 \pm 11,79$ ), bem como daqueles envolvendo pacientes com infecção provocada por bactéria multirresistente ( $52,03 \pm 10,89$  *versus*  $44,15 \pm 12,10$ ). O tempo de permanência também sofreu queda, tanto na variável todos os casos ( $36,54 \pm 5,98$  *versus*  $34,87 \pm 3,4$ ), quanto aqueles envolvendo bactérias multirresistentes ( $45,07 \pm 6,13$  *versus*  $44,39 \pm 8,38$ ). Avaliando-se os desfechos financeiros, observou-se redução global dos custos médios de cerca de 20% (R\$ 66.488,51  $\pm$  R\$ 7.355,51 *versus* R\$ 53.735,03  $\pm$  R\$ 12.793,34), com queda para o meropenem ( $p=0,022$ ) e polimixina B ( $p=0,01$ ). A implantação do ASP na UTI teve impacto positivo, mostrando ser uma ferramenta essencial para o manejo da antibioticoterapia em pacientes com doenças infecciosas.

**Palavras-chave:** Gestão de Antimicrobianos. Resistência Microbiana a Medicamentos. Anti-Infecciosos.

## ABSTRACT

Microbial resistance and Healthcare Related Infections (HAIs) pose as a threat to global health and the Antimicrobial Stewardship Program (ASP) can be a strategic countermeasure. ASP brings together team-led approaches and clinical decision support systems, which are fundamental to optimize antibiotic therapy, especially in Intensive Care Unit (ICU). It was translated from a prospective study, of quasi-experimental intervention, was conducted in an adult ICU from a large public hospital, comparing the periods before and after implementation of ASP. A situational diagnosis was carried out in the first semester of 2018 and a microbiological, clinical and financial impact assessment resulting from implementation in the second semester of 2018. The study was approved by the Ethics and Research Committee the of hospital da Restauração, No. 2.632.961 (CAAE: 84019418.4.0000.5198) and statistical analyses were obtained by IMB SPSS program, version 23. A check list was applied in the periods before and after ASP implementation, noting an improvement of essential elements, rising from 23.5% (8) to 73.5% (25), considering all examples. Also, it was evidenced after ASP intervention, an accomplishment of 90% of all priority elements classified by CDC tool. As for the HAI notification, there was a reduction in the ICU occurrence ( $p=0.004$ ), after intervention. The microbiological diagnosis showed 1,202 positive analyses, and among the most frequent isolates, predominance of *A. baumannii* (25.87%), followed by *P. aeruginosa* (23.65%), *K. pneumoniae* (9.49%), *P. mirabilis* (6.66%), *S. marcescens* (3.66%) and *S. aureus* (3.08%). Regarding process indicators, there was a decline in meropenem DDD ( $p=0.02$ ) and polymyxin B ( $p=0.007$ ). There was a decrease in global DOT going from 1566 days to 1240 per 1000 patients-day ( $p=0.015$ ) and of vancomycin DOT ( $p=0.02$ ), polymyxin ( $p=0.004$ ) and meropenem ( $p=0.008$ ), in the latter case involving mainly the respiratory tract ( $p=0.009$ ). The requests for treatment with antimicrobials also decreased ( $p=0.022$ ), especially meropenem ( $p=0.003$ ), amikacin ( $p=0.039$ ) and polymyxin B ( $p=0.001$ ), with increase for piperacillin/tazobactam ( $p=0.01$ ). The monthly average of antimicrobials went from 3.13 to 2.87, per patient. As for microbiological outcomes, the incidence rate of multiresistant bacteria decreased (26.24 versus 15.17), with  $p=0.025$ , with no evidence of significantly increased resistance patterns. Considering the clinical outcomes, a reduction in mortality was identified for all cases ( $45.95 \pm 9.51$  versus

43.63 ± 11.79), as well as those involving patients with multidrug resistant bacteria infection (52.03 ± 10.89 versus 44.15 ± 12.10). The length of stay also decreased in all cases (36.54 ± 5.98 versus 34.87 ± 3.4) as well as those involving multi-resistant bacteria (45.07 ± 6.13 versus 44.39 ± 8.38). Evaluating the financial outcomes, there was a global reduction in mean costs of 20% (R\$ 66.488,51 ± R\$ 7.355,51 versus R\$ 53.735,03 ± R\$ 12.793,34), with a decrease to meropenem (p=0.022) and polymyxin B (p=0.01). Implementation of ASP in critical care setting had a positive impact, showing to be an essential tool for antibiotic therapy management in patients with infectious diseases.

**Key words:** Antimicrobial Stewardship. Drug Resistance, Microbial. Anti-Infective Agents.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Gráfico 1 - Frequência de cumprimento de exemplos de Elementos essenciais .....                      | 63  |
| Gráfico 2 - Média semestral de notificações das IRAS mais frequentes na UTI em 2018 .....            | 73  |
| Gráfico 3 - Microrganismos isolados com maior frequência em pacientes da UTI no ano de 2018 .....    | 78  |
| Gráfico 4 - DDD média mensal dos antibióticos que apresentaram variação com significância de 5%..... | 86  |
| Gráfico 5 - DOT Global média mensal da UTI de estudo em 2018 .....                                   | 91  |
| Gráfico 6 - DOT do meropenem por topografia da Infecção.....                                         | 97  |
| Gráfico 7 - Média mensal de solicitações de antimicrobianos na UTI em 2018 .....                     | 99  |
| Gráfico 8 - Média mensal de uso de antimicrobianos por paciente .....                                | 102 |
| Gráfico 9 - Percentual de tratamentos solicitados considerando a categorização AWaRe .....           | 104 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 1 - Quantificação de exemplos por tipo de Elemento Essencial.....                                                                    | 65  |
| Tabela 2 -Estratificação de exemplos de prioridade por tipo de Elemento Essencial                                                           | 66  |
| Tabela 3 - Variáveis relacionadas à distribuição dos pacientes, à ocorrência de IRAS e às Taxas de utilização de dispositivos .....         | 72  |
| Tabela 4 - Estatística do índice de positividade, tipo e incidência de microrganismos .....                                                 | 79  |
| Tabela 5 - Estatística das variáveis relacionadas à medida de consumo DDD/ 1000 pacientes-dia.....                                          | 87  |
| Tabela 6 - Estatística das variáveis relacionadas à medida de uso (DOT) global e por antimicrobiano .....                                   | 93  |
| Tabela 7 - Estatística da variável relacionada à DOT do meropenem por topografia da Infecção.....                                           | 98  |
| Tabela 8 - Estatísticas das variáveis relacionadas ao total de solicitação de antimicrobianos .....                                         | 101 |
| Tabela 9 - Estatística da variável relacionada a Taxa de incidência de bactérias multirresistentes .....                                    | 105 |
| Tabela 10 - Estatísticas das variáveis relacionadas ao percentual de cepas resistentes considerando os microrganismos mais frequentes ..... | 106 |
| Tabela 11 - Drogas excluídas da análise do perfil de resistência dos microrganismos mais frequentes e seu respectivo motivo .....           | 110 |
| Tabela 12 - Estatística das variáveis relacionadas aos desfechos clínicos.....                                                              | 118 |
| Tabela 13 - Estatística das variáveis relacionadas aos desfechos financeiros .....                                                          | 123 |

## LISTA DE SIGLAS

|         |                                                                  |
|---------|------------------------------------------------------------------|
| AmpC    | Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico                              |
| ANVISA  | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                         |
| ASP     | <i>Antimicrobial Stewardship Program</i>                         |
| ATC     | Anatômico, Terapêutico e Químico                                 |
| AWaRe   | Acesso, Vigilância e Reserva ( <i>Access, Watch ou Reserve</i> ) |
| BAAR    | Bacilos Álcool-Ácido Resistentes                                 |
| CCIH    | Comissão de Controle de Infecção Hospitalar                      |
| CDC     | <i>Centers for Disease Control</i>                               |
| CVC     | Cateter Venoso Central                                           |
| DDD     | Dose Diária Definida                                             |
| DOT     | Dias de Terapia (Days of therapy)                                |
| EPIC II | <i>Extended Prevalence of Infection in Intensive Care</i>        |
| ESBL    | $\beta$ -Lactamase de Espectro Estendido                         |
| EUA     | Estados Unidos da América                                        |
| GGTES   | Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde                |
| GVIMS   | Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde      |
| ICS     | Infecção da Corrente Sanguínea                                   |
| IDSA    | <i>Infectious Diseases Society of America</i>                    |
| IRAS    | Infecção Relacionada à Assistência à Saúde                       |
| ITU     | Infecção do Trato Urinário                                       |
| LOT     | <i>Length of Therapy</i>                                         |
| MDR     | Multidroga Resistente                                            |
| MRSA    | <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>               |
| NICE    | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>         |
| OMS     | Organização Mundial de Saúde                                     |
| ONU     | Organização das Nações Unidas                                    |
| PDR     | Pan-resistentes a drogas                                         |
| PNU     | Pneumonia                                                        |
| RM      | Resistência Microbiana                                           |
| SDV     | Sonda Vesical de Demora                                          |

|      |                                                       |
|------|-------------------------------------------------------|
| SHEA | <i>Society for Healthcare Epidemiology of America</i> |
| SUS  | Sistema Único de Saúde                                |
| USAN | Unidade de Serviço Avançado de Neurocirurgia          |
| UTI  | Unidade de Terapia Intensiva                          |
| VM   | Ventilação Mecânica                                   |
| XDR  | Extensivamente Resistente                             |

## LISTA DE SÍMBOLOS

|     |                 |
|-----|-----------------|
| \$  | Dólar           |
| R\$ | Real            |
| %   | Porcentagem     |
| D1  | Dia Inicial     |
| G   | Grama           |
| ±   | Aproximadamente |
| +   | Mais            |
| =   | Igual           |
| ≥   | Maior ou igual  |
| Kg  | Quilograma      |

## SUMÁRIO

|       |                                                                  |    |
|-------|------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | <b>INTRODUÇÃO</b> .....                                          | 19 |
| 2     | <b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....                                 | 21 |
| 2.1   | <b>RESISTÊNCIA MICROBIANA</b> .....                              | 21 |
| 2.1.1 | <b>Antimicrobianos</b> .....                                     | 21 |
| 2.1.2 | <b>O advento da Resistência</b> .....                            | 21 |
| 2.1.3 | <b>Plano de ação global de combate à Resistência</b> .....       | 26 |
| 2.1.4 | <b>Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)</b> ..... | 27 |
| 2.1.5 | <b>Importância da Microbiologia</b> .....                        | 29 |
| 2.2.1 | <b>Definições</b> .....                                          | 31 |
| 2.2.2 | <b>Antibioticoterapia na UTI</b> .....                           | 32 |
| 2.2.3 | <b>Lista de Verificação de Elementos Essenciais</b> .....        | 34 |
| 2.2.4 | <b>Benefícios do ASP</b> .....                                   | 38 |
| 2.3   | <b>INDICADORES DE MONITORAMENTO</b> .....                        | 40 |
| 2.3.1 | <b>Indicadores ou medidas de Processo/Uso</b> .....              | 41 |
| 2.3.2 | <b>Indicadores ou medidas de Desfecho Microbiológico</b> .....   | 43 |
| 2.3.3 | <b>Indicadores ou medidas de Desfecho Clínico</b> .....          | 45 |
| 2.3.4 | <b>Indicadores ou medidas de Desfecho Financeiro</b> .....       | 46 |
| 3     | <b>OBJETIVOS</b> .....                                           | 47 |
| 3.1   | <b>OBJETIVO GERAL</b> .....                                      | 47 |
| 3.2   | <b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....                               | 47 |
| 4     | <b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....                                   | 49 |

|         |                                                                                         |     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.1     | DESENHO DO ESTUDO .....                                                                 | 49  |
| 4.2     | LOCAL .....                                                                             | 49  |
| 4.3     | POPULAÇÃO DO ESTUDO .....                                                               | 51  |
| 4.4     | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....                                                             | 51  |
| 4.5     | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....                                                             | 51  |
| 4.6     | OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA.....                                                      | 52  |
| 4.6.1   | <b>Diagnóstico situacional</b> .....                                                    | 52  |
| 4.6.2   | <b>Implantação do ASP</b> .....                                                         | 52  |
| 4.6.3   | <b>Levantamento de dados para diagnóstico situacional</b> .....                         | 55  |
| 4.6.4   | <b>Levantamento de dados de indicadores de processo (Consumo/Uso)</b> 57                |     |
| 4.6.5   | <b>Levantamento de dados dos indicadores de desfecho</b> .....                          | 58  |
| 4.6.5.1 | Levantamento de dados dos indicadores de desfecho Microbiológico.....                   | 58  |
| 4.6.5.2 | Levantamento de dados dos indicadores de desfecho Clínico.....                          | 60  |
| 4.6.5.3 | Levantamento de dados dos indicadores de desfecho Financeiro .....                      | 60  |
| 4.7     | ANÁLISE ESTATÍSTICA.....                                                                | 61  |
| 4.8     | CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....                                                               | 61  |
| 5       | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....                                                     | 63  |
| 5.1     | APLICAÇÃO DE LISTA DE VERIFICAÇÃO DE ELEMENTOS ESSENCIAIS<br>63                         |     |
| 5.2     | DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES, DAS IRAS E DAS TAXAS DE<br>UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS ..... | 69  |
| 5.3     | DISTRIBUIÇÃO DA MICROBIOTA DA UTI .....                                                 | 76  |
| 5.4     | INDICADORES DE PROCESSO – CONSUMO E USO .....                                           | 84  |
| 5.5     | INDICADORES DE RESULTADO – DESFECHOS MICROBIOLÓGICOS                                    | 105 |

|     |                                                                            |            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.6 | INDICADORES DE RESULTADO – DESFECHOS CLÍNICOS .....                        | 116        |
| 5.7 | INDICADORES DE RESULTADO – DESFECHOS FINANCEIROS .....                     | 121        |
| 6   | <b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>                                     | <b>127</b> |
|     | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                   | <b>129</b> |
|     | <b>APÊNDICE A – <i>CHECK LIST</i> DE ELEMENTOS ESSENCIAIS DO ASP .....</b> | <b>143</b> |
|     | <b>APÊNDICE B – TABELAS DAS VARIÁVEIS .....</b>                            | <b>147</b> |
|     | <b>ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP .....</b>                         | <b>174</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos transformou a prática clínica. A farmacoterapia no tratamento de infecções provou reduzir a morbidade e salvar vidas (CDC, 2019). No entanto, dentre as ameaças à saúde global neste século, a Organização Mundial de Saúde (OMS) destaca o crescente surgimento de patógenos resistentes aos antimicrobianos (WHO, 2019).

Segundo a OMS, a Resistência desenvolvida pelos microrganismos corresponde a um grave problema de saúde pública e, portanto, intervenções políticas e esforços mundiais devem existir pois são indispensáveis ao controle e implementação de estratégias efetivas para a preservação da vida (WHO, 2017).

Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que cerca de 30% de todos os antibióticos solicitados para pacientes que apresentam quadros agudos sejam inapropriados ou desnecessários ou ainda não atendam aos requisitos considerados como sendo ideais (DELLIT et al, 2007; FRIDKIN et al, 2014). Sabe-se que intervenções rápidas no tratamento de infecções, de maneira geral, tem impacto clínico importante e esta evidência é clássica, especialmente quando se trata de sepse (RHODES et al, 2017). Iniciar imediatamente a antibioticoterapia, nos casos de manejo da sepse, demonstrou ter influência benéfica direta nos desfechos clínicos (POLLACK, L. A., SRINIVASAN, A., 2014).

A Implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) tem correspondido a uma medida com resultados satisfatórios do ponto de vista clínico, epidemiológico e econômico, sem interferência na mortalidade. Sua adoção deve ser impulsionada nas unidades, principalmente de cuidados intensivos (KERNÉIS, S., LUCET, J-C., 2019).

Abordagens conduzidas em equipe e sistemas de apoio à decisão clínica são ações estratégicas para otimização da antibioticoterapia em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A utilização destes medicamentos neste setor assistencial crítico é sempre expressiva e a tomada de decisões, no que se refere ao contexto de sua utilização para o tratamento de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), corresponde a um desafio cada vez mais complexo (TAGGART et al., 2015). Nestas circunstâncias, com o advento do crescimento da resistência a múltiplas drogas em todo o mundo, a necessidade de esforços e intervenções eficientes tem sido cada vez

mais necessárias quando se refere ao tratamento de infecções graves (FIERENS, J., DEPUYDT, P. O., DE WAELE, J. J., 2019).

Estudo, considerando a implantação do *ASP*, demonstrou que pacientes, tiveram chances significativamente maiores, após as intervenções, de receber antimicrobianos com duração e indicação apropriadas (VERMA et al., 2019). O *Centers for Disease Control* (CDC) recomenda que todos os hospitais americanos implementem um programa para otimização do uso de antimicrobianos e propõe uma Lista de Verificação dos Elementos considerados essenciais, atualizada em 2019. A aplicação de ferramenta diagnóstica, em estudos anteriores, se mostrou útil, para o direcionamento das ações estratégicas (CDC, 2019).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também propôs, em 2017, um modelo de Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, adaptada considerando o modelo americano (BRASIL, 2017). A identificação dos processos, considerados indispensáveis ao controle, e o monitoramento das intervenções decorrentes do programa, devem ser realizados regularmente, para que haja aferição dos resultados e um direcionamento das ações e otimização máxima dos desfechos. Inserido neste contexto, o presente estudo buscou realizar o diagnóstico situacional da gestão de uso de antimicrobianos na UTI de um hospital de extra porte, pertencente a Rede do Sistema Único de Saúde (SUS), em Recife, Brasil e avaliar o impacto da implantação do *ASP*.

A hipótese se refere à possibilidade de contribuição do programa na melhoria dos resultados, monitorados por indicadores de processos (medidas de uso) e de desfechos (clínicos, microbiológicos e econômicos), uma vez que em um cenário de resistência microbiana é imprescindível a otimização do uso de antimicrobianos, especialmente em pacientes críticos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 RESISTÊNCIA MICROBIANA

#### 2.1.1 Antimicrobianos

Um composto antimicrobiano se refere a qualquer substância, seja ela de origem natural, semissintética ou sintética que, em concentrações *in vivo*, provoca a destruição ou inibição do crescimento de microrganismos, a partir de sua interação com um alvo específico. Quando esta atividade se dá contra bactérias, são denominados como antibacterianos (EUROPEIA, 2017).

Com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, surgiu a era antibiótica (BERTOLLO, L. G., LUTKEMEYER, D. S., LEVIN, A. S., 2018). Desde a descoberta, os antibióticos têm sido uma das pedras angulares da medicina moderna, com grande relevância para a recuperação da saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION et al., 2019). São responsáveis por grandes avanços na área médica e permitiram tratar patologias antes intratáveis, reduzindo a morbidade e salvando vidas (POLLACK et al, 2014). Alguns anos depois, com a utilização na prática clínica, a resistência microbiana (RM) já representava um grave problema da saúde pública (BERTOLLO, L. G., LUTKEMEYER, D. S., LEVIN, A. S., 2018). O uso excessivo e indevido correspondeu a um dos fatores que aceleraram o desenvolvimento da resistência (WORLD HEALTH ORGANIZATION et al., 2019).

#### 2.1.2 O advento da Resistência

A RM acontece quando microrganismos adquirem resistência a um agente antimicrobiano que preliminarmente era eficaz para o tratamento de doenças infecciosas provocadas por estes microrganismos (EUROPEIA, 2017). Desta forma, a resistência se refere à capacidade de organismos que provocam doenças infecciosas, incluindo bactérias, sobreviverem a agentes projetados para matá-las. Trata-se de um processo natural, resultante de pressão seletiva no ambiente entre espécies de bactérias (YU et al, 2016).

Cada vez mais tem se observado aumento da frequência de infecções provocadas por microrganismos multidroga resistente (MDR) (AGUILERA-ALONSO et al, 2019). O termo multirresistência corresponde a não suscetibilidade do microrganismo a, pelo, menos um representante de cada uma de três ou mais classes de antimicrobianos, ou em se tratando de *Mycobacterium tuberculosis*, de duas ou mais categorias (EUROPEIA, 2017; BASAK, S., SINGH, P., RAJURKAR, 2016). Extensivamente resistentes (XDR) correspondem aos que não são suscetíveis a pelo menos um agente em todas, exceto em duas ou menos categorias de antibióticos, ou seja, microrganismos permanecem suscetíveis a apenas uma ou duas categorias. Já os pan-resistentes a drogas (PDR) não apresentam suscetibilidade a nenhum agente em nenhuma das categorias de antimicrobianos (BASAK, S., SINGH, P., RAJURKAR, 2016; WHO, 2019).

Estima-se que até 2050, a mortalidade terá aumento drástico devido ao desenvolvimento de RM e que a infecção será a principal causa de morte, ultrapassando doenças como câncer e diabetes (YU et al, 2016). Este advento tem gerado expectativas preocupantes no cenário mundial. Se nenhuma medida efetiva for implementada, a perspectiva é que a mortalidade relacionada à resistência a antibióticos, até 2050, será de 10 milhões de pessoas (ARANCIBIA, J.M., 2019). A OMS sublinha que a resistência aos antimicrobianos, desenvolvida pelos microrganismos, corresponde a um obstáculo que exige medidas sérias de intervenções políticas e esforços mundiais conjuntos, requerendo abordagem e atenção em vários ângulos, indispensáveis ao controle e implementação de estratégias efetivas para a preservação da vida (WHO, 2018). Destaca e afirma que se trata de uma das principais ameaças à saúde global, neste século e que o combate a este desafio deve ser intenso (YU et al, 2016).

Sabe-se que este problema é principalmente impulsionado pelo uso excessivo de antimicrobianos em humanos, bem como em animais. Estudo realizado na China, voltado para atitudes e práticas de criadores envolvendo o uso de antibióticos em suínos, evidenciou uso frequente destes medicamentos na alimentação destes animais na tentativa de mantê-los saudáveis. Além disso, os antibióticos representaram a maioria dos medicamentos disponíveis em ambiente domiciliar sendo um fator facilitador de utilização frequente. Os resultados apontaram cenário pontencial para intervenções focadas na prevenção do uso desnecessário destes medicamentos (DYAR et al, 2020).

Ainda inserido neste contexto, pesquisa realizada no Reino Unido, identificou o comportamento de veterinários frente ao manejo de antimicrobianos em sua prática clínica em suínos. Segundo o estudo, são múltiplos e complexos os fatores que influenciam no uso destes medicamentos e dentre eles, causas não clínicas como o senso de responsabilidade do profissional e sua relação com o cliente. Destacou que a prescrição excessiva e o uso inadequado de antimicrobianos, são fatores que contribuem para o desenvolvimento da resistência, principalmente considerando o risco de transferência destes patógenos, quando se trata de medicina humana e veterinária (COYNE et al, 2018). Outro estudo realizado na Malásia, envolvendo suínos, demonstrou aumento da resistência para o antibiótico tetraciclina, nas cepas de *K. pneumoniae* produtoras de Beta-lactamases de Espectro Estendido (*Extended-spectrum beta-lactamases* – ESBL) (MOBASSERI et al, 2019).

No segmento da prática clínica em humanos, a utilização de antimicrobianos, principalmente a nível hospitalar onde se evidencia maior uso, corresponde, provavelmente, a uma das principais causas do desenvolvimento de resistência. Na tentativa de minimização do problema envolvendo a seleção de cepas, cada vez mais se faz necessária a aplicação de medidas e intervenções efetivas sendo uma delas o controle no uso de antimicrobianos (Brasil, 2016). Estudos tem demonstrado que até 50% do uso de antimicrobianos na prática clínica é inapropriado, sendo portanto um fator de risco importante que contribui para a piora do cenário farmacoterapêutico. As intervenções e o acompanhamento do processo de uso são cada vez mais defendidos como estratégias importantes para aumentar a adequação da prescrição, prevenindo e/ou retardando o surgimento deste problema (TAGGART et al, 2015).

A ocorrência de infecções provocadas por microrganismos MDR tem se tornado cada vez mais frequentes. Dentre estes, destacam-se, por apresentarem importância clínica, gram-negativos produtores de ESBL, Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AmpC) e carbapenemase de espectro estendido. Assim como gram-positivos, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. As infecções por estes microrganismos são especialmente importantes no contexto da saúde pública e fatores de risco devem ser considerados, uma vez que aumentam as possibilidades de ocorrência de infecção. Alguns deles correspondem à colonização prévia, uso de antibioticoterapia de amplo espectro, permanência hospitalar prolongada, internamento em unidades críticas, como às que oferecem cuidados de terapia intensiva e ainda o uso de dispositivos invasivos (AGUILERA-

ALONSO et al, 2019).

Foi estabelecida e divulgada em 2017, pela OMS, uma relação de bactérias, listadas por grau de prioridade, ressaltando a necessidade de investigação, detecção e tratamento, além dos esforços que devem estar voltados para o desenvolvimento de novos antibióticos e critérios para otimização do uso, visando a segurança e maximização de resultados clínicos (AGUILERA-ALONSO et al, 2019). A relação prevê a classificação como prioridade crítica, alta e média. Como crítica relaciona: *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a carbapenêmicos e *Enterobacteriaceae*, resistente a carbapenêmicos, produtoras de ESBL, representando os microrganismos de prioridade máxima. Enumera como sendo de prioridade alta: *Enterococcus faecium*, resistente à vancomicina, *Staphylococcus aureus*, resistente à metilicina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina, *Helicobacter pylori*, resistente à claritromicina, *Campylobacter spp.*, resistente às fluoroquinolonas, *Salmonellae*, resistentes às fluoroquinolonas e, por fim, *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a cefalosporina e às fluoroquinolonas. E como sendo de prioridade média, *Streptococcus pneumoniae*, sem sensibilidade à penicilina, *Haemophilus influenzae*, resistente à ampicilina e *Shigella spp.*, resistente às fluoroquinolonas (OPAS, 2017).

O desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos em microrganismos como *Staphylococcus aureus*, enterococos e bacilos gram-negativos tem relação com o aumento da morbidade e mortalidade, tempo de hospitalização, além dos custos com cuidados em saúde (COSGROVE S. E., 2006). Quando se trata de bactérias gram-negativas, a produção de beta-lactamases corresponde ao seu principal mecanismo de resistência. Os tipos de enzimas com maior importância clínica e impacto epidemiológico são as ESBL, AmpC e carbapenemases. O surgimento destes mecanismos limitou o arsenal terapêutico disponível e tem exigido cada vez mais, como prioridade, que a gestão do uso destes medicamentos seja realizada (RADA et al, 2019).

A *Pseudomonas aeruginosa* se refere a um dos patógenos mais oportunistas de importância clínica em pacientes hospitalizados. Possui grande adaptabilidade por suas características genéticas que lhe conferem versatilidade metabólica, alta virulência e elevado potencial de desenvolvimento de resistência, particularidade mais marcante. Essa resistência pode ser alcançada através de mutações genéticas, levando à perda de porinas, à alteração dos alvos dos antibióticos, entre outros

mecanismos (JUAN, C., 2019).

O *Acinetobacter Baumannii* tem sido uma preocupação. A utilização inadequada de antibióticos no ambiente hospitalar é um fator contribuinte para o aumento da resistência de cepas deste organismo, tendo em vista seu alto potencial para a expressão de multirresistência. Esta particularidade relacionada ao *Acinetobacter Baumannii* é responsável pelo aumento de morbimortalidade, especialmente quando se trata de pacientes críticos. Esta adversidade gera uma urgência quanto à aplicação de medidas preventivas e intervenções efetivas no manejo de antibioticoterapia no ambiente hospitalar (GARCÍA J. C., 2019).

No contexto da segurança do paciente, o combate às infecções é considerado um grande desafio, e quando se depara com o aumento da RM e se analisa as tendências de riscos relacionados à instalação de processo infeccioso, a causa ganha magnitude, sabendo-se que existe a possibilidade do paciente contrair infecção ao receber cuidados assistenciais (YU et al, 2016).

Diante do cenário de ameaça à vida, tendo em vista, cada vez mais, o agravamento do problema da RM, aliado à falta de desenvolvimento de inovações terapêuticas, começa a fazer sentido e passa a ser necessário, reconsiderar opções terapêuticas antigas ou ainda dosagens rejeitadas por sua toxicidade. Trabalhar a tolerância às reações adversas provocadas por antigos agentes destinados ao tratamento de doenças infecciosas, de forma similar ao que é evidenciado, por exemplo, em terapias voltadas para o tratamento do câncer, poderia ser uma alternativa em infecções que oferecem risco à vida (ROLAIN J. M., BAQUERO F, 2016).

Em 2017, a OMS, preocupada com o manejo do arsenal terapêutico disponível para o tratamento de doenças infecciosas, em cenário crítico de aumento de resistência bacteriana, no uso de suas atribuições, categorizou em três grupos os antibióticos destinados ao tratamento empírico: Acesso, Vigilância e Reserva (BASSETTI et al, 2019). Esse agrupamento denomina-se *Access, Watch ou Reserve* (AWaRe). A categoria “Acesso” inclui os antibióticos de primeira e segunda escolha indicados para tratamentos empíricos de infecções comuns, cuja disponibilidade deve ser ampla em unidades assistenciais. Quanto aos antibióticos classificados como de “Vigilância”, o uso deve ser, quando comparados aos de Acesso, relativamente limitados, por possuírem maior potencial de desenvolvimento de resistência. Por fim, os pertencentes ao grupo de “Reserva”, correspondem aos compreendidos como

sendo de último recurso, devendo ser utilizados de forma reservada, em condições infecciosas específicas em que houve falha terapêutica de antibioticoterapia prévia. Segundo a OMS, para alguns casos de antibióticos, ainda não houve definição de grupo e, portanto, são denominados como “outros”. Dados de consumo podem ser agrupados considerando a classificação *AwaRE* (WHO, 2018). A OMS objetiva buscar o aumento da proporção de consumo dos antibióticos do grupo de “Acesso” em valores  $\geq 60\%$ . Essa classificação permite a integração de dados e comparação dos mesmos de múltiplas maneiras, destacando a dimensão do consumo destes medicamentos (WHO, 2018).

Medidas estratégicas devem ser adotadas para que se obtenha resultados efetivos. Segundo a OMS, o desenvolvimento de novos medicamentos não será suficiente para resolver a questão. Ressalta que existe a necessidade de padronização urgente de práticas relacionadas ao uso de antibióticos, aliadas à incorporação de novas tecnologias voltadas para o tratamento de doenças infecciosas (OPAS, 2020).

### **2.1.3 Plano de ação global de combate à Resistência**

A OMS desenvolveu um plano de ação global, direcionado para o combate contra a resistência, que busca estimular a conscientização e o conhecimento, além de otimizar o uso de antimicrobianos e contribuir para a redução da ocorrência de infecções (WHO, 2019). A ANVISA também reconhece a necessidade de mobilização de diversos segmentos, dentre eles, governamentais, sociais, políticos, requerendo amplo investimento em pesquisas, na aquisição de tecnologias e no desenvolvimento de recursos humanos. Estes elementos são essenciais para o combate à emergência de bactérias resistentes bem como para a implementação de medidas de prevenção contra o surgimento de novos mecanismos (BRASIL, 2017). Os recursos finitos, bem como a fragilidade dos sistemas de saúde parecem significar fatores de risco para resultados bem-sucedidos, uma vez que experiências promissoras de países que se valem de vigilância epidemiológica eficaz, se apoiam em políticas consolidadas e robustez em seus sistemas de saúde (WHO, 2012). A limitação de recursos financeiros e a falta da tratativa da questão com a prioridade que exige, pode comprometer ações de prevenção e controle de infecção podendo gerar um impacto negativo nos indicadores de resultados (YU et al, 2016).

Líderes de organizações como a OMS e Organização das Nações Unidas (ONU), têm discutido a adoção e implementação de padrões globalizados, de modo a estabelecer painéis que representem evidências para o combate à RM (RUBIN, O., 2019). A disponibilidade e o acesso à farmacoterapia antimicrobiana, pelos próximos anos, se referem a um dos objetivos da grande maioria dos líderes políticos, considerando o contexto mundial. Assembleia Geral da ONU sobre resistência aos antimicrobianos, que aconteceu em 2016, na qual a OMS também esteve presente, objetivou impulsionar ações sustentáveis para o efetivo combate ao problema (ROCHFORD et al, 2018).

A OMS publicou em 2018, documento que descreveu o cenário mundial e a preocupação relativa à resistência bacteriana. Ressaltou o desenvolvimento dos perfis de resistência adquiridos e a inefetividade farmacoterapêutica em percentual expressivo de casos para medicamentos com papel importante na prática clínica, como os carbapenêmicos (BERTOLLO, L. G., LUTKEMEYER, D. S., LEVIN, A. S., 2018).

É importante destacar que nenhuma inovação importante aconteceu na farmacoterapia antimicrobiana desde 1987, e poucas alternativas que caracterizem efetivamente inovação terapêutica que sejam capazes de combater a resistência a diversas drogas, se encontram em desenvolvimento (WHO, 2015).

É preciso disseminar novos conceitos e práticas capazes de impulsionar mecanismos de incentivo que alcancem as políticas, os centros de formação acadêmica e a indústria vislumbrando a descoberta e o acesso a novas tecnologias voltadas para a prevenção, diagnóstico e controle de infecções provocadas por microrganismos resistentes (WHO, 2015).

#### **2.1.4 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)**

Existem competências que precisam cada vez mais ser desenvolvidas, **especialmente** no âmbito hospitalar, as quais são fundamentais para nortear as ações voltadas à prevenção e ao controle de infecção. Novo modelo foi proposto e deve orientar as ações dos controladores de infecção pelos próximos anos. Estão em destaque seis pilares importantes que precisam ser desenvolvidos: a liderança, o *stewardship* profissional, a melhoria da qualidade, a prevenção de infecções e ações de controle, a tecnologia da informação como apoio para a prevenção e a pesquisa

(BILLINGS et al, 2019).

O papel das medidas de prevenção e controle de infecção é indispensável, assim como programas que visam a otimização da utilização de antimicrobianos e a busca pelos melhores desfechos clínicos (AGUILERA-ALONSO et al, 2019). Trabalhar a prevenção é um dos pilares efetivos de combate à infecção. Quando nos referimos à problemática da RM, temos que entender que a disseminação de cepas, principalmente provenientes de ambientes críticos, como UTI, pode atingir toda a unidade de saúde. Essa propagação, certamente tem impacto importante e implicações clínicas, além de microbiológicas e financeiras (ARANCIBIA, J.M., 2019). As IRAS, principalmente envolvendo microrganismos resistentes merecem atenção. Períodos prolongados de hospitalização e morte, frequentemente estão muito mais relacionados, de forma expressiva, às infecções causadas por bactérias MDR, que, quando comparadas, aquelas provocadas por bactérias que apresentam suscetibilidade à maioria dos agentes disponíveis na prática clínica (SCOTT et al, 2017).

As IRAS correspondem à Infecções que os pacientes podem sofrer enquanto recebem assistência médica por outra condição, que não infecciosa. Podem ocorrer em qualquer unidade de saúde, incluindo hospitais. Podem ser provocadas por bactérias, fungos, vírus ou outros patógenos menos comuns (ODPHP, 2020; CDC, 2019). Consistem em eventos adversos, que permanecem acontecendo nos serviços de saúde. Por este motivo são responsáveis por agregar custos evitáveis à assistência, além de aumentar o tempo de internação, a morbidade e a mortalidade (BRASIL, 2017).

As IRAS incluem Infecções da Corrente Sanguínea associadas ao Cateter Central (ICS relacionada ao CVC), Infecções do Trato Urinário associadas à Sonda Vesical de Demora (ITU relacionada à SVD) e Pneumonia associada à Ventilação Mecânica (PNU relacionada à VM), dentre outras, como aquelas relacionadas ao Sítio Cirúrgico. O CDC e a ANVISA trabalham para monitorar e prevenir essas infecções, tendo em vista se tratar de complicações que comprometem a Segurança do Paciente (ODPHP, 2020; BRASIL, 2017). As infecções da corrente sanguínea associadas ao cateter central, considerando a definição dos Critérios Diagnósticos das IRAS, publicados pela ANVISA, refere-se à “infecção da corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter central por um período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo) e que na data da infecção, o paciente estava

em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior” (BRASIL 2017). As infecções do trato urinário associadas ao cateter, referem-se a “qualquer infecção sintomática de trato urinário em paciente em uso de cateter vesical de demora instalado por um período maior que dois dias calendário (sendo que o D1 é o dia da instalação do cateter) e que na data da infecção, o paciente estava com o cateter instalado ou este havia sido removido no dia anterior” (BRASIL 2017). A pneumonia associada à ventilação mecânica corresponde à “pneumonia em paciente em ventilação mecânica (VM) por um período maior que dois dias de calendário (sendo que o D1 é o dia de início da VM) e que na data da infecção, o paciente estava em VM ou o ventilador mecânico havia sido removido no dia anterior” (BRASIL 2017). A implementação de programas como o *ASP*, em conjunto com políticas e outras medidas estratégicas para a redução do uso excessivo de antibióticos e o controle das IRAS, poderá salvar milhões de vidas, combatendo a resistência e gerando uma economicidade de bilhões de dólares por ano (WHO, 2019).

### **2.1.5 Importância da Microbiologia**

A microbiologia deve ter sua importância reforçada, pois fornece o suporte de identificação precoce para subsidiar a decisão clínica no diagnóstico de infecção e auxiliar no tratamento mais efetivo, bem como na caracterização da microbiota e do perfil de resistência dos antimicrobianos utilizados (BRASIL, 2017). O perfil microbiológico corresponde a uma ferramenta indispensável para a implementação de programas de gestão de antimicrobianos. Os resultados dos antibiogramas permitem que seja desenhado um panorama de suscetibilidade a estes medicamentos, funcionando como apoio na decisão clínica e combate à resistência (TOLG et al, 2018).

Quando se trata de IRAS, é indispensável a identificação destes dados locais, para que seja viável prevê as possibilidades dos principais patógenos envolvidos, já que podem existir diversos, além do conhecimento de seus mecanismos de resistência. O conhecimento desta epidemiologia apresenta relação direta com intervenções empíricas com melhor direcionamento, aumentando as chances de coberturas e de tratamentos bem-sucedidos (TANDOGDU et al, 2019). O manejo de patologias infecciosas compreende vários fatores, dentre eles, realizar de forma

efetiva o diagnóstico, o tratamento, a prevenção e o controle da infecção. Subutilização de recursos diagnósticos, no que se refere aos procedimentos de análises microbiológicas, podem ter implicações negativas nos desfechos clínicos (WHO, 2016).

Lakoh e col. (2020) observaram em seus achados, indicativos de altas taxas de uso de antibióticos sem evidência de apoio diagnóstico laboratorial. Este se refere a um dos fatores contribuintes para a prescrição inadequada aliada à falta de gestão de uso de antibióticos, situação comum em diversos países em desenvolvimento que sofrem com a escassez de recursos financeiros. Estas evidências reforçam a necessidade de investimentos compatíveis com a gravidade e a prioridade que a problemática requer (LAKOH et al, 2020).

O diagnóstico microbiológico exige uma gestão enérgica, capaz de contribuir de forma oportuna com o controle e prevenção de doenças infecciosas (WHO, 2016). Considerando que um dos objetivos dos programas é reduzir as prescrições desnecessárias e consequentemente a exposição antimicrobiana, aliada à otimização dos desfechos clínicos, várias estratégias são propostas na busca destes resultados e o uso de tecnologias de diagnóstico rápido, pode ser uma delas. Funciona como um facilitador para a gestão da antibioticoterapia em doenças infecciosas e se caracteriza pela redução importante do tempo necessário para identificação dos patógenos. Portanto, pode ser um guia efetivo, capaz de melhor direcionar a tomada de decisão clínica, permitindo a intervenção mais segura e eficaz. A implementação deste recurso exige preparo e qualificação técnica da equipe para que haja total aproveitamento de seu potencial (HILL et al, 2018).

Sabe-se que as evidências científicas atuais apresentam limitações metodológicas de estudo e por este motivo, dentre outros fatores, as consequências e desfechos clínicos decorrentes do uso inadequado de antibióticos utilizados de forma empírica no tratamento de infecções graves, provocadas por enterobactérias resistentes, por exemplo, ainda permanecem incertos. Inserido neste contexto, Tacconelli et al. (2019), identificaram que é essencial o diagnóstico rápido, com o apoio laboratorial, de infecções graves associadas à assistência à saúde, provocadas por estes microrganismos, pois estão relacionadas à altas taxas de uso inadequado de antibioticoterapia e mortalidade significativamente maior (TACCONELLI et al, 2019).

## 2.2 ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM

### 2.2.1 Definições

O termo *Stewardship*, dispõe de várias definições, todas trazendo o contexto multidisciplinar, envolvendo farmacêuticos, médicos, microbiologistas e controladores de infecção, focados no uso adequado de antibióticos, na busca da maximização dos desfechos dos pacientes acometidos por doenças infecciosas, buscando antimicrobiano, dose e duração corretos (VICKERS et al, 2019).

Segundo o consenso da *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA), trata-se de “intervenções coordenadas, destinadas a melhorar e medir o uso apropriado de agentes (antibióticos), promovendo a seleção dos melhores regimes, incluindo dosagem, duração da terapia e via de administração”. O CDC considera que “os programas de administração antimicrobiana podem otimizar o tratamento de infecções e o uso de antibióticos - com o objetivo de fornecer a todos os pacientes os agentes certos, no momento certo, na dose certa e duração certa - para reduzir eventos adversos associados à antibioticoterapia e melhorar os desfechos”. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) conceitua: “uma abordagem organizacional ou de sistema de saúde para promover e monitorar o uso criterioso de antimicrobianos para preservar sua eficácia futura”. A OMS descreve como sendo uma “estrutura para preservar medicamentos antimicrobianos, tomando medidas para promover seu controle, distribuição, bem como o uso apropriado” (VICKERS et al, 2019).

A OMS ainda define, em documento lançado, destinado à implantação destes programas em países de renda baixa e média, que o ASP pode ser definido como sendo uma “estratégia organizacional ou de sistema de saúde para promover o uso apropriado de antimicrobianos através da implementação de intervenções baseadas em evidências” (WHO, 2019).

Programas de gestão de uso de antimicrobianos se referem a medidas colaborativas e coordenadas. Trata-se de intervenções que visam a otimização da prescrição destes medicamentos, envolvendo todas as suas etapas, escolha do esquema farmacoterapêutico, dose, duração de tratamento, preparo, via de

administração objetivando a otimização dos desfechos clínicos, e minimizando consequências não intencionais (toxicidade, seleção de organismos patogênicos e surgimento de resistência). Diante do exposto, os programas têm se mostrado eficazes e indispensáveis com expressiva contribuição para a Segurança do Paciente (MANNING et al, 2018).

O ASP envolvem uma série de ações e estratégias para serem implementadas. Dentre elas podemos citar a participação da equipe multidisciplinar, educação permanente direcionada para o contexto da otimização da prescrição de antimicrobianos, restrições de utilização, combinações de terapias, adequação de doses e de vias de administração, considerando as condições clínicas de cada paciente (BERTOLLO, L. G., LUTKEMEYER, D. S., LEVIN, A. S., 2015).

### **2.2.2 Antibioticoterapia na UTI**

A UTI é responsável pela assistência de pacientes críticos, que em sua maioria, em algum momento da internação, faz uso de antimicrobianos. Como resultado, essas unidades geralmente apresentam microrganismos MDR (OKUMURA, L. M., SILVA, M. M.G., VERONEZE, I., 2015). As IRAS têm se tornado cada vez mais comuns em unidades assistenciais de saúde, especialmente em UTI e as mais frequentes são provocadas por bactérias gram-negativas, com impacto, principalmente na morbimortalidade, quando se trata de microrganismo MDR (FERETZAKIS et al, 2019). A antibioticoterapia envolvendo uma ou mais drogas se refere, portanto, a uma intervenção comum nestes pacientes durante sua permanência nesta unidade e, inserido neste contexto, a implementação de programas de gestão de uso de antimicrobianos é proposta com a finalidade de melhoria das práticas direcionadas à prescrição destes medicamentos (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018). Como prática frequente, a utilização de antibióticos na UTI é consequência dos elevados índices de infecção que acometem os pacientes de cuidados intensivos. Trata-se de uma patologia que se comporta como fator de risco para a mortalidade, fato constatado por estudos, dentre eles, o *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC II), que afirma risco dobrado de mortalidade para pacientes acometidos por infecção. A utilização de antibioticoterapia na prática diária corresponde a um dos fatores que desencadeia o desenvolvimento da RM, que vem se apresentando como uma grave

ameaça à saúde pública (ARANCIBIA, J.M., 2019). Arancibia et al. (2019), também constataram, na busca pela evidência de qualidade no uso destes medicamentos, que 30 a 60% dos casos que envolviam a utilização de antibióticos prescritos em UTI não estavam em conformidade (ARANCIBIA, J.M., 2019). Para lidar com este problema Spellberg, B., Srinivasan, A., & Chambers, H. F. (2016) afirmaram que programas formais de gestão segura e eficaz de antibióticos são essenciais e diminuem estimativamente em mais de 50% o uso inapropriado de (SPELLBERG, B., SRINIVASAN, A., & CHAMBERS, H. F., 2016). O paciente da UTI possui características que facilitam iniciar a antibioticoterapia, além de estar expostos a procedimentos e dispositivos invasivos, que em muitos casos predispõem a ocorrência de IRAS. Diagnósticos não confirmados, como em casos de suspeita de sepse, aliados ao risco de pior desfecho clínico, caso o tratamento antibiótico não seja iniciado, também é um fator que contribui para a utilização destes medicamentos em UTI, na tentativa de melhorias dos desfechos (ARANCIBIA, J.M., 2019).

Abordagens conduzidas em equipe e sistemas de apoio à decisão clínica são ações focadas na otimização da antibioticoterapia em UTI. A utilização destes medicamentos neste setor assistencial é sempre expressiva. Nestas circunstâncias, com o advento do crescimento da resistência a múltiplas drogas em todo o mundo, a necessidade de esforços e intervenções eficientes tem sido cada vez mais urgentes quando se refere ao tratamento de infecções graves. (FIERENS, J., DEPUYDT, P. O., DE WAELE, J. J., 2019). Na prática, todos os esforços técnicos e administrativos/financeiros precisam estar direcionados para o resultado clínico satisfatório. O envolvimento da administração hospitalar corresponde a um fator fundamental para o desenvolvimento e sustentação de ações estratégicas voltadas para o uso eficaz e seguro de antimicrobianos (GOFF, D. A., KARAM, G. H., HAINES, S. T., 2017).

O desafio é ainda maior quando o serviço hospitalar oferece atendimento de urgência/emergência, predominância de pacientes cirúrgicos e, dispõe ainda de outros serviços de alta complexidade como grandes queimados e pacientes neurocirúrgicos (SCOTT et al, 2017). O uso da antibioticoterapia em UTI constitui um grande desafio para a prática clínica, tendo em vista, dentre outros fatores, a gravidade dos pacientes aliada ao perfil microbiológico constituído de patógenos MDR. Diante deste cenário, as ações implementadas por meio da implantação do ASP, visam o uso adequado e seguro destes medicamentos e pode resultar em manejo responsável da terapia com melhoria dos desfechos. Este tem sido um dos

maiores desafios frente à era da resistência microbiana e para se buscar essa prática, os programas de gestão de antimicrobianos tem sido uma ferramenta estratégica. Os programas são focados na indicação, necessidade, adequação e segurança de prescrições antimicrobianas com foco na efetividade terapêutica e enfrentamento do desenvolvimento de microrganismos resistentes, reforçando que a comunicação efetiva corresponde a um dos pilares de programas bem sucedidos (VENTOLA C.L., 2015). A implantação de Programas direcionados para o uso adequado e seguro da farmacoterapia antimicrobiana vem sendo descrita como alternativa, no entanto a operacionalização destas ações em UTI pode exigir esforços ainda maiores (TISZAI-SZUCS et al, 2018).

### **2.2.3 Lista de Verificação de Elementos Essenciais**

O CDC enfatiza a necessidade de melhoria dos processos que norteiam o uso de antibióticos, como a implementação de programas de gestão centrados nesta prática e entende que esta medida é indispensável para enfrentar o problema da resistência nos EUA (POLLACK, L. A., SRINIVASAN, A., et al, 2014).

Em 2014, recomendou que todos os hospitais americanos implementassem o programa para otimização do uso de antimicrobianos e propôs uma Lista de Verificação dos Elementos considerados essenciais (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION et al, 2014). Inserido neste contexto, estes elementos estratégicos foram elencados, sendo eles: Compromisso da liderança, Prestação de Contas, Expertise em Medicamentos, Ações para apoiar a otimização do uso de antimicrobianos, Monitoramento (da prescrição, uso e resistência microbiana), Relatório de divulgação de resultados (referente à melhoria do uso e resistência microbiana) e Educação (TEAM et al, 2016). A ferramenta, em estudos anteriores, se mostrou útil, para o direcionamento de ações estratégicas, mesmo não sendo necessariamente aplicável para todos os perfis de hospitais (CDC et al, 2014).

Em 2019, novo documento foi publicado pelo CDC, atualizando a publicação anterior que relacionava os Elementos Essenciais para administração de antibióticos em hospitais. A revisão foi baseada fundamentalmente em novas evidências e série histórica de experiência, pautadas no que se compreendeu como sendo elementos principais para o ASP. O documento afirma aplicabilidade da ferramenta para todos

os hospitais, independentemente do seu porte e complexidade (CDC, 2019). Relaciona como sendo os principais elementos do programa de gestão de antibióticos em hospitais: o Compromisso da Liderança Hospitalar, a Prestação de contas, Expertise em Farmácia, Ação (implementação de intervenções para melhorar o uso de antibióticos), Rastreamento do uso de antibióticos e resultados, Relatórios (referentes ao uso de antibióticos e resultados) e Educação (CDC, 2019).

O “Compromisso da Liderança Hospitalar” prevê a dedicação, especialmente das gerências Médica, de Enfermagem e da Farmácia para que seja possível garantir que o desenvolvimento do programa seja eficaz. A escassez de recursos se refere a uma das principais adversidades para o triunfo dos resultados. As lideranças são responsáveis por tentar captar recursos humanos, financeiros e tecnológicos, que auxiliem no alcance dos objetivos do programa (CDC, 2019). Este elemento tem ligação direta com resultados promissores decorrentes da implantação. A alta liderança deve tratar a questão com a prioridade que ela exige, não medindo esforços para que os recursos necessários sejam direcionados de maneira efetiva. Deve existir um compromisso institucional para que a gestão do programa seja conduzida com apoio sólido e disponibilidade racional de recursos humanos, financeiros e tecnológicos, a favor da maximização dos resultados. É fundamental que este suporte seja formal, descrito como políticas e diretrizes institucionais (ANVISA, 2017; TEAM et al, 2016). Segundo Spellberg, B., Srinivasan, A., & Chambers, H. F. (2016) para a eficácia do ASP faz-se necessária a incorporação das melhores práticas, o que inclui a disponibilização de recursos suficientes à gestão do programa e a nomeação de um líder responsável pelo desempenho, com experiência no manejo da antibioticoterapia (SPELLBERG, B., SRINIVASAN, A., & CHAMBERS, H. F., 2016).

A “Prestação de Contas” abrange a necessidade de se ter lideranças responsáveis pela gestão de processos que envolvem o *Stewardship* e seus respectivos resultados. A liderança efetiva requer perfil compatível para a condução das atividades, além de habilidades de gestão e comunicação, devendo estar bem definidas as responsabilidades e expectativas voltadas para o ASP. A nomeação de Médicos e farmacêuticos, como liderança e co-liderança, respectivamente, tem se mostrado determinante, segundo relatos de experiências exitosas descritas na literatura (CDC, 2019). Deve-se nomear profissionais com perfil, habilidades técnicas e expertises voltadas para o manejo e tratamento de doenças infecciosas. A

responsabilidade designada a estes profissionais perante a liderança da unidade assistencial é fundamental para o cumprimento das metas e objetivos traçados. O perfil dos coordenadores do programa deve incluir experiência no manejo de antibióticos, treinamento em gestão de programas como estes, habilidades de liderança e de trabalho em equipe, dentre outros atributos (BRASIL, 2017; TEAM et al, 2016).

A “Expertise em Farmácia”, descrita anteriormente como “Expertise em Medicamentos”, corresponde a um elemento que prenuncia a escolha de um farmacêutico como co-líder da gestão do programa, para contribuir na condução das medidas e esforços necessários à otimização do uso de antibióticos na unidade hospitalar (CDC, 2019). A literatura aborda que programas altamente eficazes tem envolvimento ativo do farmacêutico na sua liderança, especificamente aqueles com expertise em doenças infecciosas (CDC, 2019).

O elemento “Ação” visa a implementação de intervenções focadas na melhoria do uso de antibióticos. Auditoria e *feedback* prospectivos e pré-autorização para uso de antibióticos, são alguns exemplos de ações que podem ser implantadas e que apresentam boas evidências de resultados. Trata-se de dois métodos considerados prioritários, segundo os resultados publicados, sendo fortemente recomendados em diretrizes baseadas em evidências e consideradas, portanto, ações fundamentais em programas de gestão de antibióticos. A intenção é que estas intervenções preencham lacunas existentes na prescrição de terapias antibacterianas em hospitais (CDC, 2019). Okumara e col. (2015) também compreendem que estas se referem a estratégias promissoras de intervenção e constataram que estas medidas reduziram o uso de antimicrobianos em ensaios randomizados e controlados. Embora a maioria dos estudos avaliando programas com auditoria prospectiva e *feedback*, tenha sido conduzida em pacientes de Clínica médica e cirúrgicas, as unidades de terapia intensiva (UTI) podem corresponder a um cenário com maior impacto (OKUMURA, L. M., SILVA, M. M. G., VERONEZE, I., 2015). O plano de intervenções deve ser programado, considerando as necessidades locais da instituição, bem como as oportunidades de melhorias. As ações devem ser monitoradas para que a avaliação de seu impacto possa ser reportada à alta liderança da unidade (TEAM et al, 2016).

O “Rastreamento” envolve o monitoramento da prescrição de antibióticos, a aferição do impacto das ações e de outros resultados importantes, como o acompanhamento de infecções provocadas por *C. difficile*, bem como identificação

dos padrões de resistência. Medir é fundamental para avaliar processos e resultados, identificando dessa forma chances de melhoria (CDC, 2019). O gerenciamento através do monitoramento de prescrições, do uso e do perfil de resistência é imprescindível para identificação de oportunidades de revisão e aprimoramento de processos, permitindo avaliação do impacto dos resultados. A coleta sistemática de dados relacionados ao uso de antibióticos e do panorama microbiológico do perfil de resistência permitem que os estabelecimentos de saúde avaliem, monitorem, e melhorem as práticas de prescrição de antibioticoterapia (TEAM et al, 2016).

A emissão de “Relatórios” prevê que sejam regularmente disponibilizadas informações referentes ao uso de antibióticos e padrões de resistência bacteriana à equipe multidisciplinar (prescritores, farmacêuticos, enfermeiros) e ainda à liderança hospitalar. Os relatórios deverão contemplar medidas de processo e de resultados. Os dados referentes ao perfil de resistência deverão ser fornecidos pelo laboratório de microbiologia do hospital e serviço de controle de infecções e epidemiologia da unidade (CDC, 2019). A divulgação na instituição dos resultados e dos indicadores se refere a um dos elementos-chave para programas bem-sucedidos envolvendo o uso de antibióticos em unidades de saúde. A gestão compartilhada com a equipe e a alta liderança, envolvendo ainda a gestão da qualidade e serviço de prevenção e controle de infecção, facilita a integração e contribui com os resultados produtivos (BRASIL, 2017).

O último elemento descrito pelo CDC no novo formato da Ferramenta de Avaliação se refere à “Educação” como sendo um componente indispensável à gestão de antibióticos. É preciso mover esforços para melhorar o uso destes medicamentos nos hospitais, educando prescritores, farmacêuticos, enfermeiros e pacientes sobre reações adversas, resistência a antibióticos e prescrição ideal, destacando-se que a educação, por si só, não corresponde à solução das não conformidades envolvidas no manejo destes medicamentos. Uma administração de antibioticoterapia eficaz envolve muito mais, e não deve ficar limitada apenas a este tipo de intervenção (CDC, 2019). As chances de treinamento e capacitação devem ser constantes e disponibilizadas a toda equipe envolvida. Spellberg, B., Srinivasan, A., & Chambers, H. F. (2016) reforçam que prover educação é pré-requisito para o bom desempenho do ASP. Inserido neste contexto, também cabe o envolvimento dos pacientes e familiares para o melhor resultado (BRASIL, 2017; SPELLBERG, B., SRINIVASAN, A., & CHAMBERS, H. F., 2016).

A ANVISA também publicou diretriz, assim como o CDC, que prevê a lista de verificação dos elementos, considerados como sendo essenciais, podendo ser um instrumento de aplicação eficaz, tanto com finalidade de definição de diagnóstico situacional inicial, quanto de acompanhamento periódico dos processos. O uso da ferramenta deve envolver a equipe multidisciplinar (BRASIL, 2017).

#### **2.2.4 Benefícios do ASP**

A renovação do arsenal farmacoterapêutico com ação antimicrobiana é uma das recomendações da OMS. No entanto esta medida por si só não é suficiente frente aos desafios relacionados à utilização destes medicamentos. O conhecimento adequado dos antibióticos será essencial para sua utilização segura e eficaz, resultando em prevenção de aparecimento de cepas resistentes e redução de custos relacionados. Estudo reforça a necessidade imediata da implantação de programas de gestão de utilização de antimicrobianos para que se garanta o manejo adequado destes medicamentos (LEONE et al, 2019). Verma e col. (2019), em pesquisa realizada em um hospital da Índia, referência em trauma, avaliaram os períodos pré e pós implantação do ASP. Os resultados mostraram que pacientes, após a intervenção, tiveram chances significativamente maiores de receber antimicrobianos com duração e indicação apropriadas considerando, ainda, possibilidade de replicação do modelo de processo em outras unidades de saúde (VERMA et al, 2019). Inserido neste contexto, estes programas têm desempenhado um papel cada vez mais importante no cuidado ao paciente e nas políticas hospitalares (TARCHINI, G., LIAU, K. H., SOLOMKIN, J. S., 2017).

A implantação do ASP, tem correspondido a uma medida com resultados satisfatórios do ponto de vista clínico, epidemiológico e econômico, sem interferência na mortalidade e, portanto, sua adoção deve ser impulsionada nas unidades de cuidados intensivos. As estratégias devem se apoiar na abordagem comportamental e na promoção da cultura de segurança dentro da instituição (KERNÉIS, S., LUCET J-C., 2019).

Sabe-se que a terapia inicial inadequada tem sido associada à mortalidade em pacientes criticamente doentes. Estudo envolvendo 2000 pacientes de UTI, demonstrou que destes, 33% adquiriram IRAS e que 26% receberam antibióticos não

adequados, implicando em aumento da mortalidade (VENTOLA C. L., 2015). Esses achados corroboram com a necessidade de implantação do ASP nos serviços de saúde. Okurama e Silva (2015) demonstraram que estratégias que aplicam o ASP são mais efetivas, com mortalidade reduzida e diminuição da Dose Diária Definida (DDD) por 1000 pacientes-dias (OKUMURA, L. M., SILVA, M. M. G., 2015). STEINMANN e col. (2018) também reforçam esta afirmativa e propõem que o ASP considera possibilidades reais de otimização dos desfechos, tendo em vista o impacto nos resultados assistenciais, mas, além disso, minimizam a ocorrência de eventos adversos decorrentes do uso destes medicamentos (STEINMANN et al, 2018). Fisher e col. (2018) destacam este benefício do ASP, quanto à redução da ocorrência de eventos adversos, capazes de causar danos aos pacientes, ratificando também as melhores perspectivas de desfechos clínicos (FISHER et al, 2018).

Tamma e col. (2017) também consideram a evidência de risco de eventos adversos decorrentes do uso de antibioticoterapia, podendo levar à ocorrência de graves efeitos que, segundo publicações, podem acontecer em cerca de 20% dos pacientes hospitalizados submetidos a esta terapia (TAMMA et al, 2017). A exposição desnecessária à antibióticos coloca os pacientes em risco, podendo levar à ocorrência de danos, sem nenhum benefício clínico, além de contribuir com o combate à resistência microbiana.

Quanto ao advento da resistência, o ASP melhora o atendimento individualizado ao paciente focado no desfecho clínico e dessa forma, diminui o desenvolvimento da resistência (OKUMURA, L. M., SILVA, M. M. G., 2015). Pode resultar em melhoras das taxas de suscetibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos (FISHER et al, 2018). Os benefícios microbiológicos tem sido descritos em estudo anteriores. Hecker et al(2019) constataram que após implantação do ASP, houve diminuição no uso de fluoroquinolonas que resultou em aumento da suscetibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* à respectiva classe de antibióticos, não tendo sido observadas alterações nos padrões de resistência em outras Enterobacteriaceae. (HECKER et al, 2019). O CDC, a OMS e a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) avaliam todos os programas de administração de antimicrobianos como um meio eficaz para prevenir o desenvolvimento e propagação da resistência antimicrobiana (TAGGART et al, 2015).

Com o ASP, o fator qualidade é acrescentado ao processo e acaba gerando economia de recursos financeiros para a instituição (FISHER et al, 2018). A

otimização dos recursos financeiros ocasiona ganhos para a instituição e a literatura faz referência à economia que pode ser alcançada a partir da adoção destes programas, proporcionada por políticas de restrição de uso (BERTOLLO, L. G., LUTKEMEYER, D. S., LEVIN, A. S., 2018).

Segundo a OMS, os programas de administração antimicrobiana significam uma oportunidade de melhoria relacionada ao uso destes medicamentos, otimizando, portanto, os resultados clínicos, diminuindo as reações adversas e IRAS, resultando em economia de recursos financeiros (WHO, 2019). Considerando que estamos vivendo uma época em que existe uma forte tendência de aumento de resistência, a utilização criteriosa deve ser impulsionada e é de responsabilidade da instituição e de todos os profissionais envolvidos na prestação de cuidados ao paciente (HAMILTON et al, 2015).

### 2.3 INDICADORES DE MONITORAMENTO

A padronização de indicadores para o monitoramento dos processos/resultados também corresponde a um dos pilares destes programas. A prática do monitoramento tem mostrado evidências importantes de que, o uso de antimicrobianos é mais apropriado quando se dispõe de programas estruturados, e a duração de tratamento é menor, se refletindo também no perfil de resistência da microbiota da unidade assistencial (DOERNBERG, S. B., CHAMBERS, H. F., 2017). Para ser possível medir o impacto do ASP é preciso considerar avaliações de desempenho que abranjam resultados clínicos, microbiológicos, de consumo, incluindo ainda elementos financeiros (VICKERS et al, 2019). Team e col. (2016), também recomendam a adoção de métricas para aferição do desempenho da gestão de uso de antimicrobianos, estratificando-se por área, envolvendo indicadores de uso, medidas de processo, medidas de resultado, além dos desfechos financeiros (TEAM et al, 2016).

Medir efetivamente o impacto destas intervenções corresponde a um grande desafio. Wojkowska-mach et al. (2018), consideram que existem dificuldades para definição de estratégias adequadas para o dimensionamento e o monitoramento da Resistência antimicrobiana (WOJKOWSKA-MACH et al, 2018). Doernberg e Chambers, enfatizaram, em revisão sistemática, que quando se trata de resultados

envolvendo desfechos clínicos, ocorrência de danos ao paciente e mortalidade, os dados ao mesmo tempo que apresentam limitações impulsionam o desenvolvimento de novos estudos relacionados (DOERNBERG, S. B., CHAMBERS, H. F., 2017). Algumas métricas estão padronizadas para serem adotadas. Os principais indicadores estratégicos para o acompanhamento do ASP podem ser divididos em duas categorias. Classificam-se em Indicadores ou medidas de processo e indicadores ou medidas de desfecho/resultado. As métricas relacionadas à aferição do processo, fundamentam-se na qualidade da utilização de antimicrobianos, enquanto as medidas de desfechos/resultados, nos parâmetros resistência, taxas de infecção provocadas por *Clostridium difficile*, resultados clínicos (como tempo de permanência, taxa de readmissão e mortalidade) e otimização de recursos financeiros (AKPAN et al, 2016).

### **2.3.1 Indicadores ou medidas de Processo/Uso**

Os resultados decorrentes da implantação do ASP podem ser medidos por indicadores de consumo/uso de antimicrobianos, representados pela DDD e DOT. Tratam-se, portanto, de elementos que constituem um conjunto de medidas estratégicas no âmbito da gestão destes programas (MENDELSON et al, 2019). A metodologia mais amplamente encontrada na literatura para mensuração do uso destes medicamentos corresponde a DDD, recomendada pela OMS e IDSA (BRASIL, 2017; POLLACK et al 2016). A DDD e a classificação ATC (Anatômica, Terapêutica e Química), se referem à padronizações internacionais, úteis como medidas que tem a finalidade de quantificar e classificar, respectivamente, o uso de medicamentos. Trata-se de um sistema desenvolvido e atualizado periodicamente (WHO, 2003).

Foi em 1996 que a OMS identificou a necessidade de desenvolver o sistema de classificação ATC/DDD, passando este de um modelo europeu para uma referência mundial em estudos de utilização de medicamentos. Dessa forma, a Noruega passou a ser responsável por sistematizar o uso desta metodologia, sendo o referido trabalho então vinculado à OMS (WHO, 2003). A DDD se refere à unidade recomendada pelo Grupo de Estudos de Utilização de Medicamentos da OMS (BRASIL, 2017).

Conceitualmente a DDD corresponde à dose média de manutenção presumida diária para um medicamento, sendo expressa em gramas, que habitualmente é

utilizada por um paciente adulto de 70Kg, considerando a principal indicação terapêutica do referido medicamento. Trata-se de uma unidade de medida, não representando, necessariamente, a dose que é recomendada ou efetivamente prescrita. A DDD é às vezes uma “dose”, que não é usualmente prescrita, pois pode ser uma média de doses comumente utilizadas (WHO, 2020; ANVISA, 2017).

É obtida considerando-se os seguintes parâmetros: Total do antimicrobiano consumido em gramas (g), no período de tempo considerado (A); Dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas para paciente adulto de 70kg, sem insuficiência renal (definido pela OMS) (B); e Valor Pacientes-dia (P), no período de tempo considerado. O resultado é expresso como DDD por 1000 pacientes-dia (BRASIL, 2017).

$$DDD = \frac{A/B}{P} \times 1000 \quad (1)$$

O relatório da OMS, publicado em 2017, cita a métrica DDD como sendo útil para representar o volume de antibióticos consumidos em humanos (WHO, 2018).

Sabendo-se da necessidade de se medir, especialmente, impactos de programas como o ASP, novas alternativas de medidas de processo vêm se mostrando capazes. Trata-se da necessidade de se buscar métricas que aprimorem a avaliação do uso, sendo possível traduzir a importância clínica, de certa forma, se apresentando mais relevante que a DDD, especificadas como “Dias de Terapia” (*Days of Therapy* - DOT) e “Duração de Terapia” (*Length of Therapy* - LOT) (BRASIL, 2017; POLLACK et al 2016).

Em consenso formado por especialistas do Canadá, cuja discussão foi referente à padronização das métricas estratégicas para aferição do impacto dos programas de gestão de antimicrobianos, o monitoramento a partir da identificação dos Dias de Terapia (DOT) antimicrobiana por 1000 pacientes-dia, correspondeu a uma das medidas eleitas, recomendadas para serem adotadas pelos programas (TIMBERLAKE et al, 2019). A medida de processo DOT por 1.000 pacientes-dia, englobando todos os antimicrobianos ou ainda agentes específicos ou grupos dos mesmos deve ser adotada no ASP. A identificação da DDD por 1.000 doentes-dia também pode ser eleita, caso não seja possível a determinação da DOT (TEAM et al, 2016).

Segundo a OMS, o CDC e a ANVISA, a DOT corresponde ao tipo de indicador que deve ser calculado com frequência mensal, de forma global para todos os antimicrobianos utilizados, podendo ainda ser estratificado por tipo (BRASIL, 2017). A DOT corresponde à medida que monitora o número de dias em que um paciente recebe um determinado antimicrobiano, independentemente da dose (CDC, 2019). Quando se administra qualquer dose de um antimicrobiano durante um período de 24 horas, este representa 1 DOT. Tratamento com duração de 10 dias em monoterapia, corresponde a 10 DOTs. Para esquemas combinados de tratamento, a contagem deve ser feita somando-se o total de dias de cada antimicrobiano. Se o paciente recebe dois tipos, por 10 dias, teremos 20 DOTs como resultado (BRASIL, 2017). A DOT é obtida considerando-se: Número total (somatório) de dias de uso de cada antimicrobiano, no respectivo período, dividido pelo total de pacientes-dia, multiplicado por 1000. O resultado é expresso em DOT por 1000 pacientes-dia, para o referido período avaliado (BRASIL, 2017).

$$DOT = \frac{\text{Número total (somatório) de dias de uso de cada antimicrobiano}}{\text{Total de pacientes – dia}} \times 1000 \quad (2)$$

Este indicador foi identificado como a forma mais adequada para aferição dos resultados obtidos com a implantação do ASP (MORRIS et al, 2012). As diretrizes americanas têm orientado a adoção do uso do indicador DOT em substituição à DDD, como métrica preferencial para acompanhamento do uso de antibióticos no âmbito hospitalar (CDC, 2019).

### **2.3.2 Indicadores ou medidas de Desfecho Microbiológico**

A ocorrência de infecções provocadas por bactérias resistentes a antibióticos é substancial quando relacionada a outras doenças infecciosas e tem sofrido aumento nos últimos anos. O monitoramento deste indicador é importante e útil para subsidiar políticas de saúde pública e decisões clínicas para otimização do manejo de antibióticos (CASSINI et al, 2019). Segundo a OMS, a vigilância epidemiológica corresponde a um dos pilares indispensáveis à implementação de programas efetivos que visam a prevenção e controle das IRAS, bem como a Resistência Microbiana.

Logo, a vigilância relativa à obtenção das taxas correspondentes à epidemiologia local e seus respectivos perfis mais relevantes de resistência devem ser prioridade nos serviços de saúde (Brasil, 2019). O monitoramento dos padrões de resistência é fortemente recomendado pelo CDC e pela ANVISA (CDC, 2019; BRASIL, 2017). Estudos que avaliaram o impacto do ASP nas taxas de resistência, considerando o uso otimizado de antimicrobianos, mostraram resultados variados, sendo preciso considerar que o desenvolvimento e propagação da resistência microbiana é decorrente de causas multifatoriais (SCOTT et al, 2017, SCHECHNER et al, 2013 e SCHULZ et al, 2012).

Em 2019, a ANVISA publicou Nota Técnica da Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS)/ Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES) nº 01/2019, que prevê orientações destinadas aos serviços de saúde, incluindo aqueles com UTI, revisando e atualizando os formulários de notificação dos indicadores nacionais de Resistência Microbiana (RM), disponíveis desde 2010 (Brasil, 2019). É importante ressaltar que estes indicadores se referem a recursos necessários capazes de auxiliar na revisão dos processos e definição de estratégias que deverão melhor direcionar as ações para a obtenção de resultados efetivos. A razão maior sempre será a atuação efetiva para a busca do controle e prevenção (Brasil, 2019).

A Taxa de incidência de bactérias multirresistentes é um dos principais indicadores de resultado/desfecho recomendados para a análise do impacto microbiológico (BRASIL, 2017). Este indicador considera o número de infecções provocadas por bactérias MDR, dividido pela variável paciente-dia, multiplicando-se por 1.000. O resultado é apresentado em percentual (BRASIL, 2017).

$$\text{Taxa de incidência de MDR} = \frac{\text{Nº de infecções pela bactéria MDR selecionada} *}{\text{Pacientes – dia}} \times 1000 \quad (3)$$

O perfil de resistência microbiana também pode ser acompanhado como medida de impacto, utilizado para o monitoramento do ASP. Estudo recente verificou a identificação dos padrões de resistência, e sugeriu que, aliado às práticas habituais de uso de antimicrobianos, podem subsidiar, inclusive, futuras intervenções políticas na Grécia (VAZOURAS et al, 2020). Spellberg, B., Srinivasan, A., & Chambers, H. F.

(2016) ratificaram que o monitoramento da resistência bacteriana se refere a uma prática fundamental, reconhecida como eficaz para a gestão do ASP (SPELLBERG, B., SRINIVASAN, A., & CHAMBERS, H. F., 2016).

### 2.3.3 Indicadores ou medidas de Desfecho Clínico

Os desfechos clínicos são parâmetros fundamentais a serem observados como resultado do ASP, sendo, portanto, um dos objetivos primários destas intervenções. A taxa de mortalidade em pacientes acometidos por infecções, envolvendo, ou não, bactérias resistentes, pode ser útil na aferição do impacto destes programas. O tempo de permanência hospitalar também tem correspondido a uma medida estratégica de monitoramento da efetividade destas intervenções, podendo demonstrar o impacto clínico destes programas (AKPAN et al, 2016; MOEHRING et al, 2016; PAKYZ et al 2014).

A taxa de mortalidade, classificada como medida potencial em UTI, pode ser calculada como o resultado da razão entre o número de óbitos, sobre o número total de saídas (óbitos + altas + transferência), multiplicado por 100, cujo valor é expresso em percentual (BERENHOLTZ et al, 2002; PRONOVOST et al, 2003).

$$\text{Taxa de mortalidade} = \frac{\text{Número de óbitos}}{\text{Número total de saídas (óbitos + altas + transferências)}} \times 100 \quad (4)$$

A taxa de Mortalidade pode ser calculada de maneira global, incluindo todos os pacientes ou ainda considerando populações específicas. Chassin e col. (1989) descrevem quatro maneiras distintas para cálculo da taxa de mortalidade hospitalar, tendo em vista o período considerado para avaliação: 1) óbito ocorrido durante o período de internação; 2) óbito ocorrido em até 30 dias após a alta hospitalar; 3) óbito em até 30 dias após a admissão hospitalar, ocorrido ou não na unidade; 4) óbitos ocorridos após transcorrido até 95% do tempo médio de permanência para cada condição médica escolhida (CHASSIN et al, 1989).

Além da mortalidade, o tempo médio de permanência, também corresponde a um indicador estratégico. Esta variável pode ser obtida através do somatório do tempo de permanência, para todas as saídas, dividido pelo número total de saídas (óbitos +

altas + transferência), cujo resultado é expresso em dias (BERENHOLTZ et al, 2002; PRONOVOST et al, 2003).

$$\text{Tempo médio de Permanência} = \frac{\text{Dias de permanência (todas as saídas)}}{\text{Total de saídas}} \quad (5)$$

#### 2.3.4 Indicadores ou medidas de Desfecho Financeiro

Programas de gestão de antimicrobianos podem ocasionar economias significativas nos custos anuais e a redução pode ser ainda mais substancial quando se consegue mensurar todos os custos que envolvem a farmacoterapia (infraestrutura, recursos humanos, tempo de permanência, dentre outros parâmetros) (CDC et al., 2014; CDC, 2019). Avaliações de custos referentes à utilização de antimicrobianos devem ser impulsionadas. Um indicador potencial que pode ser implementado é denominado Custo da Terapia (“*Cost of Therapy*” – COT). Aferir os custos como mecanismo de identificação do impacto da implantação do ASP pode ser uma medida promissora e fácil de ser quantificada (BRASIL, 2017). O cálculo dos custos decorrentes do uso de antimicrobianos pode ser mensurado de forma global ou específica, por um serviço especializado, pertencente à unidade hospitalar, por determinado período de tempo, além de ser possível a aferição por tratamentos específicos ou por indicação clínica (BRASIL, 2017).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar levantamento, para fins de implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* na Unidade de Terapia Intensiva e avaliar o impacto clínico, microbiológico e econômico em hospital público da rede do Sistema Único de Saúde.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aplicar lista de verificação para identificação dos Elementos Essenciais do *ASP* na UTI de estudo, tendo como referência as diretrizes do CDC, com a finalidade de diagnóstico situacional;
- Traçar o perfil dos pacientes incluídos na pesquisa, bem como o perfil microbiológico da UTI do estudo;
- Identificar a frequência de IRAS notificadas na UTI, pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), nos respectivos períodos estudados;
- Monitorar os indicadores de processo para avaliação do consumo/uso, através da DDD, bem como pela DOT;
- Relacionar DOT do antimicrobiano mais frequente, por topografia da infecção;
- Verificar quantidade média de uso de antimicrobianos por paciente, considerando os semestres estudados;
- Avaliar o impacto microbiológico, após implantação do *ASP*, considerando a taxa de incidência de infecção por bactérias MDR e o perfil de resistência dos microrganismos isolados, decorrentes de análises microbiológicas com finalidade diagnóstica;
- Identificar o desfecho clínico, nos períodos pré e pós-implantação do *ASP*, na UTI do hospital de estudo, considerando as taxas de mortalidade, inclusive em pacientes

especificamente acometidos por infecção provocada por organismos MDR, bem como o tempo de permanência hospitalar;

- Avaliar o impacto financeiro a partir dos custos com os antimicrobianos utilizados, comparando-se os períodos, anterior e posterior ao ASP.

## 4 MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi desenvolvido um estudo prospectivo, de intervenção quase-experimental, realizado na UTI geral adulto, com 28 leitos, de um Hospital de ensino de extra porte, com 833 leitos cadastrados junto ao Ministério da Saúde, pertencente à Rede Estadual de Pernambuco.

### 4.2 LOCAL

O estudo foi realizado na UTI geral adulto de um hospital que oferece serviço público de acesso gratuito, com cobertura de assistência para todos os cidadãos, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), localizado em Recife, Brasil. Pertencente à Rede Estadual de Saúde de Pernambuco, trata-se de um hospital de alta complexidade, correspondente à maior emergência das regiões Norte e Nordeste, especializado no atendimento de pacientes com trauma multissistêmico, neurocirurgia, cirurgia vascular, buco-maxilo-facial, queimados, plástica, entre outras especialidades, recebendo pacientes regulados e por demanda espontânea, tendo a emergência como principal porta de entrada.

O Hospital faz parte do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS), do Ministério da Saúde. O Hospital da Restauração dispõe de Unidade de Terapia Intensiva geral adulto (com perfil clínico e cirúrgico), que atende aos pacientes críticos da própria instituição. O estudo foi realizado nesta UTI de perfil geral, tendo em vista a perspectiva de implantação do ASP.

O Hospital da Restauração é classificado como terciário, de extra porte e credenciado como Hospital de Ensino que dispõe dos Programas de residências médica, de Farmácia, de Enfermagem, Cirurgia Buco-maxilo-facial, Nutrição e Fisioterapia. Possui 3 emergências, sendo 1 para atendimento a pacientes pediátricos e 2 para pacientes adultos (1 com perfil Clínico e outra com perfil de trauma). Considerando os leitos de terapia intensiva, possui UTI geral, que atende pacientes

clínicos e cirúrgicos, com 28 leitos no total. Dispõe de Unidade de Serviço Avançado de Neurocirurgia (USAN), com dez leitos, 2 UTIs pediátricas gerais, sendo uma para pacientes crônicos, com sete leitos e outra para pacientes agudos, com dez leitos. A UTI geral adulto é distribuída em 2 grandes salões, estando previsto 1 leito destinado a paciente em isolamento.

São reservados leitos para pacientes provenientes da Sala de Recuperação pós Anestésica, das cirurgias eletivas, das emergências e das demais unidades assistenciais do hospital. Considerando a disposição dos recursos humanos nas unidades de terapia intensiva, conta-se com equipe médica, de enfermagem, nutricionistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, farmacêuticos residentes, assistentes sociais e psicólogos.

Por determinação da gerência médica da UTI, em comum acordo com a CCIH, todos os pacientes admitidos são tratados com medidas de precaução de contato e assim permanecem durante o internamento. É padronizado o procedimento de coleta de cultura de vigilância (*swabs* retal e nasal) em todos os pacientes internados, sendo realizado sempre na admissão, seguido de periodicidade semanal. Existe a preocupação em minimizar riscos aos pacientes, entre eles o de IRAS, através da adoção de medidas implementadas e reforçadas por campanhas e protocolos.

As visitas multidisciplinares, beira-leito, acontecem de segunda a sexta-feira, e auxiliam na definição de condutas, sendo a antibioticoterapia, realização de culturas e outros exames complementares, sempre pautas de discussões.

O hospital conta com laboratório próprio de microbiologia, para onde são encaminhados os materiais dos pacientes internados, devidamente acompanhados de suas respectivas solicitações, provenientes da equipe assistencial da UTI. Considerando a automação, dispõe de 4 equipamentos voltados para uso em Bacteriologia, sendo um VITEK 2 compacto, um *BactAlert*. Possui ainda uma estufa bacteriológica e uma Cabine de Segurança Biológica. Para a realização de culturas, a capacidade da mão de obra técnica está em torno de 1300 culturas/mês, entre outros testes realizados. Além dos métodos automatizados, também realiza antibiograma manual por disco difusão e e-test. O laboratório possui ainda freezer, banho maria e refrigeradores. Possui procedimentos operacionais padronizados que garantem o bom desempenho e a qualidade dos processos/resultados.

#### 4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída por pacientes adultos, de ambos os sexos, todas as idades, internados na UTI adulto geral do Hospital da Restauração, em Recife, Pernambuco, durante o ano de 2018, que apresentaram diagnóstico suspeito ou confirmado de infecção. Todos exibiram resultado de análise microbiológica, com finalidade de intervenção farmacoterapêutica, do primeiro até o último dia do ano de 2018. Quanto à procedência, caracterizam-se principalmente, como sendo de Recife e região metropolitana, além de encaminhados pelos municípios do interior do Estado, com indicação de atendimento em UTI em algum momento de sua internação. Considerando a gestão de leitos intra-hospitalar, são oriundos, predominantemente da Sala de Recuperação do Centro Cirúrgico e Emergências (Clínica e Trauma).

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes que estiveram internados na UTI geral adulto do Hospital da Restauração, que em algum momento durante sua permanência, recebendo cuidados intensivos, tiveram solicitação de amostra para análise microbiológica motivada por diagnóstico presumido ou confirmado de infecção em 2018 e apresentaram desfecho (alta, óbito ou transferência) entre janeiro e dezembro do mesmo ano.

#### 4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes que mesmo com solicitação de realização de análise microbiológica e uso de antimicrobianos, não tiveram resultado liberado em 2018 ou ainda aqueles que não foram identificados no sistema informacional, utilizado como ferramenta assessória para coleta de dados. Também foram excluídos aqueles pacientes que não apresentaram desfecho (alta, óbito ou transferência), durante o ano de 2018.

## 4.6 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

O estudo foi desenvolvido em duas etapas, sendo a primeira correspondente ao período pré-intervenção (1º semestre de 2018) e a segunda referente ao período pós-intervenção (2º Semestre de 2018).

### 4.6.1 Diagnóstico situacional

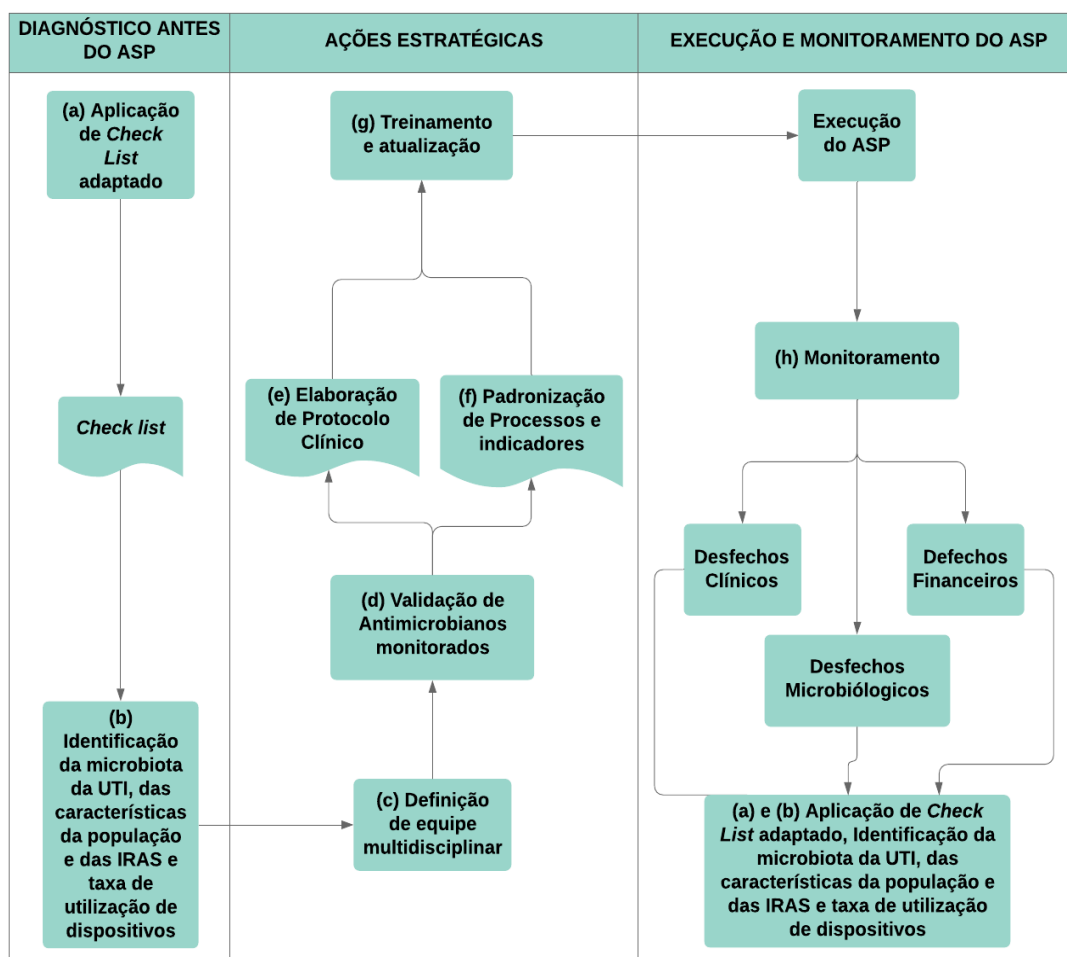
O diagnóstico situacional e a implementação de diretrizes e ações necessárias à implantação do *ASP*, foram estruturados com base em elementos considerados como sendo essenciais. Aplicou-se questionário adaptado, tendo em vista modelo americano padronizado, atualizado pelo CDC, em 2019, nomeado como *Check list* de Elementos Essenciais do *ASP* (APÊNDICE A). As adaptações realizadas corresponderam à consideração do órgão sanitário brasileiro de controle, mantendo-se como referência a autoridade local para fins de diagnóstico situacional (ANVISA), bem como a retirada da especificação das infecções mais comuns, descritas como complementação do exemplo quatro do elemento essencial “Ação”, já que não reproduziam a realidade do local de estudo.

A aplicação do *check list* resultou na obtenção do diagnóstico situacional, anterior e posterior à implantação do programa, no ano de 2018, especificamente direcionado para a UTI do hospital de estudo, como mecanismo de acompanhamento de evidência de processos. A ferramenta atualizada foi aplicada retrospectivamente. O *check list* descreveu 34 exemplos de medidas, distribuídas categoricamente em 7 Elementos considerados “essenciais” à implementação do *ASP*. Estes elementos correspondem ao Compromisso da Liderança Hospitalar, Prestação de contas, Expertise em Farmácia, Ação (implementação de intervenções para melhorar o uso de antibióticos), Rastreamento (relacionado ao uso de antibióticos e resultados), Relatórios (referentes ao uso de antibióticos e resultados) e Educação. Os resultados foram apresentados em tabela, apresentando o percentual de exemplos identificados, categorizados por tipo de elemento essencial.

### 4.6.2 Implantação do *ASP*

Quanto aos processos desenvolvidos para implantação do ASP, nos períodos pré e pós-intervenção, foram distribuídos conforme fluxograma abaixo:

Figura 1 - Fluxograma de implantação do ASP



Fonte: do próprio autor, 2020.

Considerando cada etapa envolvida:

- (a) Aplicação de *Check list* adaptado, tendo como referência modelo americano (APÊNDICE A), com a finalidade de realização do diagnóstico situacional na UTI do estudo, em ambos os períodos avaliados;
- (b) Identificação do perfil microbiológico da UTI, considerando os resultados das análises laboratoriais com finalidade diagnóstica, bem como perfil dos pacientes, das IRAS e das taxas de utilização de dispositivos invasivos, referentes aos períodos anterior e posterior à implantação do ASP;

- (c) Definição de uma equipe de trabalho multidisciplinar para padronização das ações para implantação do *ASP*, formada por especialistas em doenças infecciosas, prevenção e controle de Infecção, farmacêuticos e residentes de Farmácia, microbiologista, médicos intensivistas, enfermeiros e gestores;
- (d) Validação da seleção de antimicrobianos, que considerando o seu maior potencial de provocar impacto ambiental e econômico deveriam ser monitorados pela CCIH do respectivo hospital, requerendo a necessidade de solicitação em formulário específico, com preenchimento de requisitos mínimos necessários à auditoria técnica inicial para utilização. A avaliação da CCIH, aconteceu, via de regra, após início do tratamento, sendo a Farmácia Hospitalar responsável por dar o devido encaminhamento da respectiva demanda;
- (e) Elaboração, pela equipe multidisciplinar, de protocolo clínico para o tratamento empírico de infecções prevendo as orientações referentes à indicação, prescrição, risco de interações medicamentosas com importância clínica, informações referentes a parâmetros farmacotécnicos envolvendo o preparo e condições de conservação visando a manutenção da qualidade e eficácia do produto, além de orientações direcionadas para a etapa de administração de antimicrobianos e monitoramento dos pacientes, considerando o arsenal terapêutico padronizado na instituição. Ações, envolvendo a apresentação do material à equipe foram implementadas, além de ampla divulgação, inclusive sendo disponibilizado para acesso/consulta em módulo do prontuário eletrônico;
- (f) Padronização de processos envolvendo ações de controle de utilização, como revisão diária da antibioticoterapia dos pacientes internados na UTI, avaliação de indicação, ajuste de posologia e tempo de administração, diluição, monitoramento farmacocinético (Vancocinemia), descalonamento, suspensão de uso, visitas multidisciplinares beira-leito, entre outras medidas de controle; bem como de indicadores de monitoramento para avaliação do impacto da implantação do programa na UTI. O corpo clínico apresentou boa receptividade para a implementação do programa e de maneira geral as discussões diárias, caso a caso, contribuíram para as decisões finais relacionadas ao manejo da antibioticoterapia;

- (g) Treinamento e atualização da equipe multidisciplinar para implementação das ações necessárias à implantação do Programa, incluindo os residentes em formação e a alta Gestão da unidade, sempre com integração, principalmente junto à CCIH;
- (h) Monitoramento das medidas de processo e resultados.

#### **4.6.3 Levantamento de dados para diagnóstico situacional**

Foram identificados dados referentes ao perfil da população estudada, sendo eleitos os pacientes com solicitação de análise microbiológica com finalidade diagnóstica. Observaram-se dados relacionados ao sexo e idade, bem como a classificação quanto a ser cirúrgico ou clínico, no momento em que foram admitidos na UTI, além da categorização por especialidade médica. Os pacientes cirúrgicos foram internados para controle pós-operatório de procedimento de urgência (proveniente predominantemente de lesão aguda de trauma) ou eletivo. Os pacientes clínicos incluíram aqueles para os quais o motivo da admissão não se referiu a nenhuma das situações acima descritas. Pacientes coronarianos foram excluídos, tendo em vista não atender ao perfil de assistência oferecido pelo serviço de cuidado intensivo. As variáveis foram quantificadas mensalmente e os resultados apresentados como média mensal, para os dois semestres estudados. Com a finalidade de padronização e medição das variáveis, cada caso foi quantificado como pertencente ao mês em que o paciente apresentou seu respectivo desfecho clínico.

As IRAS foram quantificadas, em ambos os períodos estudados. Esta variável foi monitorada considerando recomendação das Diretrizes publicadas pelo *Centers for Disease Control* (CDC/EUA) e ANVISA, que recomendam que esta medida corresponde a um dos indicadores que requer acompanhamento, antes e após a implantação de programas de gestão de uso de antimicrobianos, com a finalidade de mensurar o impacto das ações e identificar tendências de resultados pós-intervenção. Foi observado o número mensal de todas as IRAS notificadas pela CCIH do Hospital de estudo, durante os dois semestres de 2018, na UTI. Também foi verificado o total de notificações por tipo de IRAS, prevendo PNU relacionada à VM, ICS relacionada ao CVC, ITU relacionada à SVD, Infecções Cutâneas e outras IRAS, assim como as taxas de utilização de dispositivos (CVC, SDV e VM). Os resultados foram apresentados como média mensal para ambos os semestres.

Foi identificada e quantificada a microbiota local da UTI referente ao ano de 2018 e os resultados apresentados como média mensal, por semestre. Os dados foram quantificados, considerando-se todas as análises laboratoriais microbiológicas automatizadas, com finalidade diagnóstica, decorrentes de todos os pacientes incluídos no estudo. A caracterização da microbiota local, referente ao período estudado, não incluiu os resultados das culturas de vigilância periodicamente realizadas. A quantificação mensal foi feita considerando-se a data de liberação do resultado do exame microbiológico pelo laboratório de análises clínicas da instituição de estudo e somente foram considerados aqueles que foram expedidos em 2018. O perfil e a frequência dos microrganismos, fundamentaram-se em parâmetros padronizados pelo CLSI, sendo os dados obtidos pelo *Software* do equipamento da bacteriologia e consolidados pela pesquisadora. Foram evidenciadas a média mensal, dos semestres estudados, do Índice de positividade, tanto global, quanto por tipo de microrganismo, expressas em percentual. Os microrganismos isolados foram estratificados quanto ao tipo, fungos e bactérias, cujos resultados também foram apresentados como percentual médio mensal.

As bactérias foram estratificadas quanto ao tipo morfológico, como gram-negativas e gram-positivas e todos os microrganismos foram quantificados por espécie, representados como média mensal do semestre, em percentual, tendo também sido quantificadas as culturas com resultados negativos.

Foram evidenciados, em alguns casos, mais de um resultado, por paciente, de culturas realizadas ao longo do internamento na UTI, os quais foram considerados na contagem. As amostras quantificadas foram destinadas à hemocultura, urocultura, cultura de secreção traqueal, cultura de ponta de cateter central, cultura de líquido abdominal, cultura de ferida operatória, cultura de líquido, cultura de fragmento/tecido. É importante considerar que alguns resultados de isolados destas análises laboratoriais foram excluídos, tendo em vista se tratar de contaminantes da respectiva amostra biológica.

Os dados da população, das IRAS e da microbiota local foram coletados dos programas Biomerieux, SoulMV, acervo documental da CCIH e da Farmácia Hospitalar do hospital de estudo, além de consulta ao prontuário do paciente.

#### **4.6.4 Levantamento de dados dos indicadores de processo (Consumo/Uso)**

Considerando as medidas de processo, foram acompanhados os indicadores DDD por antimicrobiano monitorado, DOT global e específica por medicamento acompanhado, considerando ainda relação com a topografia da infecção para o caso do medicamento com a maior DOT, quantidade de solicitações de tratamento antimicrobiano e quantidade média de uso deste medicamentos por paciente, em ambos os semestres.

Os antimicrobianos que foram monitorados, e portanto, foram alvo do *Stewardship Program* na UTI do Hospital de estudo, estavam sujeitos às medidas de gestão da CCIH, por possuírem importância clínica e epidemiológica. A relação de medicamentos acompanhados, foi constituída por 22 tipos: Meropenem, Vancomicina, Polimixina B, Piperacilina/Tazobactam, Cefepima, Amicacina, Ceftriaxona, Metronidazol, Oxacilina, Clindamicina, Ciprofloxacino, Linezolida, Levofloxacino, Ceftazidima, Cefazolina, Teicoplanina, Polimixina E, Tigeciclina, Moxifloxacino, Fluconazol, Micafungina e Anfotericina B. A definição da relação de antimicrobianos foi baseada em diretrizes institucionais e considerou também publicação de Nota Técnica da ANVISA, a qual faz referência à notificação de IRAS e Resistência, que exige monitoramento de antimicrobianos de uso prioritário, quando se trata de pacientes de UTI.

A utilização destes antimicrobianos foi monitorada mês a mês, e por fim foi obtida a média semestral. Aqueles tratamentos que não foram concluídos em 2018 não foram considerados.

A DDD foi calculada individualmente, por antimicrobiano, considerando a atualização dos valores para pacientes adultos com peso médio de 70Kg, previstos pela OMS em 2019. Os resultados foram expressos conforme classificação ATC, cujos antimicrobianos foram identificados pelo respectivo código. Também foi adotada a classificação pela categoria AwaRe, prevendo a identificação dos antimicrobianos de Acesso, Vigilância e Restrito. Os resultados foram expressos em DDD por 1000 pacientes-dia.

A DOT foi obtida de forma global e individual por antimicrobiano, além de associada à topografia da infecção, para o caso do antimicrobiano com maior DOT, também monitorada mensalmente e expressa como média mensal, por semestre,

referente aos 2 períodos estudados. De maneira similar à DDD, os resultados da DOT também foram apresentados considerando as classificações ATC e AwaRe e expressos em DOT por 1000 pacientes-dia.

Observou-se a quantidade de solicitações de tratamentos por antimicrobianos prescritos para os pacientes, enquanto estavam sob cuidados intensivos, durante o ano de 2018, seja por indicação empírica ou guiada por resultado de análise microbiológica. A metodologia de contagem considerou o dia de solicitação do respectivo tratamento. Também foi identificada a quantidade média destes medicamentos, utilizada por paciente, em ambos os semestres. A quantificação considerou o número de antimicrobianos consumidos pelos pacientes, durante sua permanência na UTI. Todos os resultados foram expressos em quantidade média mensal por semestre, anterior e posterior à implantação do ASP.

Os dados de referência necessários para o acompanhamento destes indicadores, foram retirados do endereço eletrônico da OMS ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)), especificamente para o caso do cálculo da DDD, bem como do acervo documental do Serviço de Farmácia Hospitalar da instituição, para todas as variáveis, e os valores de pacientes-dia, indispensáveis à base dos cálculos para o monitoramento, informados mensalmente pela CCIH.

Todos os dados obtidos, posteriormente foram organizados no Programa *Microsoft excel*, cuja ferramenta permitiu a organização dos valores mensais dos respectivos indicadores, e finalmente normalizados estatisticamente.

#### **4.6.5 Levantamento de dados dos indicadores de desfecho**

Quanto às medidas de resultado, foram acompanhados os desfechos, microbiológicos, clínicos e financeiros, comparando-se os períodos pré-intervenção e pós-intervenção, na UTI de estudo.

##### **4.6.5.1 Levantamento de dados dos indicadores de desfecho Microbiológico**

Foi identificada a taxa de incidência de bactérias MDR, considerando os pacientes incluídos no estudo, e comparados os dois períodos. Para fins de coleta de dados, somente foram observados os resultados de análises microbiológicas com

finalidade diagnóstica, excluindo-se aqueles decorrentes de culturas de vigilância, tendo em vista a natureza da variável que requer os episódios de infecção. Para a quantificação mensal, foram considerados os meses em que a respectiva bactéria, foi isolada. Considerando os casos em que houve, para um mesmo paciente, mais de um episódio de infecção, com resultado positivo para bactéria MDR, o evento foi tratado como um novo caso.

Ainda verificando os desfechos microbiológicos, foram evidenciados os padrões de resistência das bactérias mais frequentemente isoladas em antibiogramas, realizados durante o ano de 2018, de pacientes internados na UTI do hospital de estudo, que apresentaram desfecho no respectivo ano. Estratificou-se a média mensal destas cepas resistentes, mais frequentes e, neste caso, também foram consideradas somente as bactérias isoladas em decorrência de resultados de culturas solicitadas com propósito de intervenção farmacoterapêutica, não estando previstos os resultados de culturas de vigilância dos respectivos pacientes.

Para as cepas de maior ocorrência, foi verificado o padrão de resistência e os resultados foram apresentados em percentual de microrganismos resistentes por droga testada, considerando a consolidação mensal dos dados, tendo em vista o método automatizado. Foram excluídos os casos em que 100% dos isolados testados apresentaram resistência a determinada droga, em ambos os períodos comparados, ou ainda aqueles em que em pelo menos 6 meses não foi evidenciado resultado algum para a respectiva droga. Os testes de identificação bacteriana e de sensibilidade foram realizados por meio de um sistema automatizado de teste de identificação e resistência VITEK®2 (bioMérieux, Marcy-L'Étoile, França), obedecendo às recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Os resultados do antibiograma foram relatados como suscetíveis, intermediários ou resistentes. Isolados intermediários e resistentes foram considerados coletivamente como não suscetíveis, compreendidos então como resistentes.

Obedecendo à norma técnica da ANVISA, publicada em 2019, não foi identificado o perfil de resistência microbiana para os medicamentos Polimixina B e/ou E (colistina), tendo em vista que o laboratório de microbiologia do hospital de estudo não realizou teste de sensibilidade específico. Quando se trata de Polimixinas, o método validado e, portanto, aceito para fins de determinação da suscetibilidade, se refere a microdiluição em caldo. Todos os dados obtidos, referentes à pesquisa, foram posteriormente normalizados em programa estatístico.

#### 4.6.5.2 Levantamento de dados dos indicadores de desfecho Clínico

Foi verificado a taxa de mortalidade, bem como o tempo médio de permanência hospitalar, de todos os pacientes incluídos no estudo. Foram consideradas 2 variáveis para cada indicador. A primeira envolvia todos os pacientes selecionados para o estudo, e a segunda, somente, dentre estes pacientes, aqueles que em algum momento de sua internação na UTI, apresentaram resultado de análise microbiológica positiva para microrganismo MDR.

Os dados foram coletados, estratificados e tratados como médias mensais, considerando sempre o mês de desfecho de cada paciente, como determinante para a quantificação. A taxa de mortalidade hospitalar e o tempo médio de permanência, foram calculados fundamentando-se nos eventos (entradas e saídas) ocorridos durante o período de internação dos respectivos pacientes, que ocasionou a passagem pela UTI. O resultado da taxa de mortalidade foi apresentado como percentual médio mensal de ambos os semestres comparados e o tempo médio de permanência como quantidade média mensal, em dias, também para os semestres anterior e posterior à implantação do *ASP*.

#### 4.6.5.3 Levantamento de dados dos indicadores de desfecho Financeiro

Para a obtenção do impacto financeiro, foram considerados os custos com antimicrobianos utilizados na UTI, em ambos os semestres estudados, tendo como referência o total de unidades mensalmente utilizadas, destes medicamentos sob vigilância da CCIH. Os valores adotados como referência para a consolidação dos custos foram obtidos por consulta ao Software CEOS, adotando-se a média de custo anual, referente ao período estudado (2018), dos respectivos antimicrobianos adquiridos pelas maiores unidades hospitalares públicas estaduais de Pernambuco.

Os custos foram calculados de forma global, cuja avaliação incluiu o somatório de custos dos 22 tipos distintos de antimicrobianos monitorados, que foram utilizados na UTI, durante os semestres estudados, e também de forma estratificada, por tipo de antimicrobiano, seguindo o mesmo modelo de levantamento do valor global. Foi obtida a média mensal dos custos por semestre, na unidade monetária Real (BRL, abreviada como R\$). Para o cálculo desta variável, somente foram

considerados os custos dos medicamentos utilizados durante o tratamento, não tendo sido mensurados os valores correspondentes aos materiais adjuvantes necessários ao uso, bem como recurso humano envolvido. Todos os dados obtidos, referentes à pesquisa foram posteriormente normalizados em programa estatístico.

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados descritivamente através das medidas: média, desvio padrão e mediana por semestre ou por avaliação. Para a comparação entre os dois períodos (entre semestres) foram utilizados os testes: t-Student com variâncias iguais, t-Student com variâncias desiguais ou Mann-Whitney. A escolha dos testes t-Student ocorreu nas situações que os dados apresentaram distribuição normal em cada período e o teste de Mann-Whitney quando foi rejeitada a hipótese de normalidade em pelo menos um dos períodos (semestres) analisados. A verificação da normalidade foi através do teste de Shapiro-Wilk e a igualdade de variâncias através do teste F de Levene. O nível de significância adotado na decisão dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha *EXCEL* e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o *IMB SPSS* na versão 23 (DOUGLAS, G. A., 1991; CONOVERW, J., 1980).

#### 4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração antes do início do estudo, e aprovado segundo parecer nº 2.632.961 (CAAE: 84019418.4.0000.5198), conforme ANEXO A. Com a aprovação, foi iniciada a coleta das respectivas informações. Não foi necessária a adoção do Termo de Consentimento Livre e Informado, considerando a utilização de dados secundários, consultas aos prontuários, sistemas informacionais eletrônicos e outros dados institucionais, tendo sido assegurada integralmente a confidencialidade das informações referentes ao presente estudo e, garantido o uso dos resultados com finalidade exclusivamente científica.

Quanto aos Riscos relacionados aos participantes, toda pesquisa envolvendo seres humanos apresenta riscos. A presente pesquisa buscou minimizá-los,

objetivando que fossem superados pelos benefícios esperados. Os riscos envolveram a possibilidade de perda de documentação contendo dados clínicos referentes ao paciente, interpretação equivocada de dados coletados bem como quebra de manutenção do sigilo e da privacidade de todos os envolvidos na pesquisa (pacientes, profissionais e instituição). A minimização dos riscos se deu pela utilização de computador privativo do pesquisador, com senha para acesso aos respectivos dados envolvidos na pesquisa. Para se evitar interpretações equivocadas de informações, dados secundários ilegíveis não foram computados para fins de resultados. As informações foram utilizadas exclusivamente para cumprimento do presente estudo, e não foram compartilhadas com outros que não estivessem envolvidos no projeto.

Considerando os benefícios, buscou-se a otimização do manejo de antimicrobianos na UTI adulto do Hospital da Restauração, na tentativa de melhoria dos parâmetros: desfecho clínico, perfil de resistência dos microrganismos e custos envolvidos na terapia antimicrobiana em pacientes internados com diagnóstico de processo infeccioso. Considerando se tratar de Hospital credenciado ao SUS, esperou-se que o presente estudo servisse de base técnico-científica passível de ser reproduzida nas demais unidades da referida rede de saúde pública.

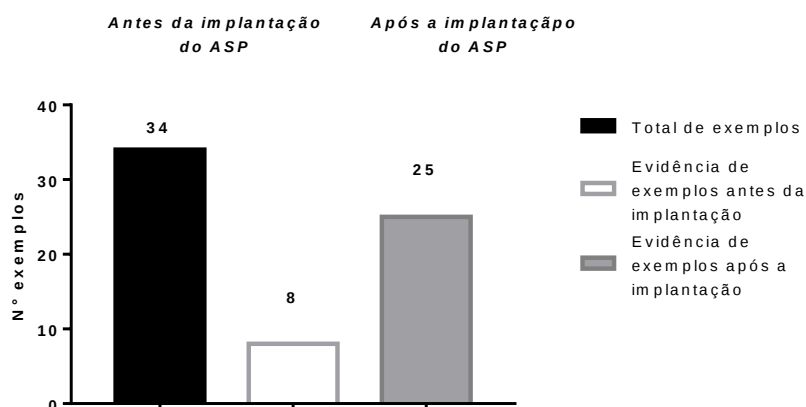
A pesquisa objetivou como benefício ao usuário do SUS a melhoria do processo assistencial, tendo em vista apresentar focos estratégicos (desfecho clínico, perfil de resistência e benefícios econômicos) decorrentes da implementação do ASP, uma vez que é preciso se buscar a preservação do arsenal terapêutico antimicrobiano ainda disponível.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 APLICAÇÃO DE LISTA DE VERIFICAÇÃO DE ELEMENTOS ESSENCIAIS

Como pré-requisito para a implantação do ASP na UTI do hospital de estudo, foi realizado diagnóstico situacional para identificação dos processos direcionados à gestão de uso de antimicrobianos. Na etapa pré-intervenção, considerando os 7 elementos essenciais, observou-se evidência de 8 tipos de processos já implementados, dentre os 34 exemplos descritos, representando cumprimento de 23,5% (8) dos requisitos elencados na ferramenta eleita. Na etapa posterior à implantação, houve melhoria nos resultados deste indicador, passando a ser constatada evidência de 73,5% (25) de cumprimento de exemplos descritos no *Check list* adaptado, conforme gráfico 1.

Gráfico 1 - Frequência de cumprimento de exemplos de Elementos essenciais



Fonte: do próprio autor, 2020.

Após aplicação da ferramenta diagnóstica, em ambos os semestres estudados, foi possível evidenciar, na respectiva UTI, com a implantação do ASP, no período pós intervenção, o cumprimento da maior parte dos exemplos que compõem os 7 Elementos Essenciais.

A aplicação da ferramenta teve relevância pois permitiu traçar o panorama do serviço nos períodos anterior e posterior à implantação. Lawton et al. (2000) procuraram verificar o cenário nacional de hospitais americanos, referente à implementação do ASP e, de maneira geral, evidenciaram estratégias recomendadas pela SHEA e pela IDSA que envolviam diretrizes e práticas focadas na melhoria do uso de antimicrobianos (LAWTON et al, 2000).

Os resultados da presente pesquisa, desmonstraram que mesmo não tendo sido atendidos todos os exemplos recomendados pelo CDC em 2019, houve avanço e melhoria no cumprimento dos processos adotados, passando de 8 para 25, após intervenção do ASP. Estudo similar, que também utilizou instrumento para aferição de processos, que se propôs a realizar diagnóstico e identificar evidências de 14 objetivos listados que fundamentavam o *Stewardship Program*. Os resultados apontaram ausência de implementação de cinco dos objetivos enumerados, mas apesar disso, os autores sugeriram que o ASP pode agregar valor e qualidade à farmacoterapia destes medicamentos (SCHUTS et al, 2016), mesmo que nem todos os elementos sejam evidenciados, como foi o caso da presente pesquisa.

Binda e col. (2019) também relataram aplicação de ferramenta diagnóstica em hospitais da França, incluindo aleatoriamente instituições públicas e privadas, e evidenciaram a existência de programa formal de gestão de uso de antimicrobianos em 84% (80/95) das instituições consultadas (BINDA et al, 2019).

Estudo americano também confirmou a importância e a necessidade da aplicação de uma ferramenta diagnóstica. Avaliaram o panorama dos Estados Unidos, em 2018 e constataram que 85% dos hospitais que possuíam Unidade de Cuidados Intensivos atendiam a todos os elementos essenciais existentes, conforme documento padronizado pelo CDC em 2014. Os resultados apontaram avanço importante no cenário nacional, quando comparado ao diagnóstico que foi realizado em 2014. Na ocasião, 41% dos hospitais americanos, ou seja, menos da metade, obedeciam aos respectivos requisitos constantes na ferramenta aplicada (CDC, 2019). Observa-se que o diagnóstico inicial pode significar um ponto de partida estratégico para a implementação e melhoria de ações envolvendo o uso de antimicrobianos, permitindo um melhor direcionamento na prática clínica.

Os resultados também foram demonstrados estratificando-se a Ferramenta de avaliação por tipo de Elemento Essencial e seus respectivos totais de exemplos listados. Quando comparados os dois períodos, foram observados avanços na maioria

dos elementos, sendo eles: Liderança, Prestação de Contas, *Expertise* em Farmácia, Ação e Rastreamento. O progresso observado em cada categoria foi variável e se encontra exposto na tabela 1, a qual descreve o total de exemplos por categoria e a evidência de processos no período pré-implantação, bem como no período pós-implantação. Os elementos principais foram ordenados na tabela, seguindo a mesma sequência do *Check list* aplicado.

Tabela 1 - Quantificação de exemplos por tipo de Elemento Essencial

| <b>Elementos principais</b>                | <b>Exemplos de processos citados na ferramenta de avaliação</b> | <b>Evidência de processos antes do ASP</b> | <b>Evidência de processos depois do ASP</b> |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Compromisso da Liderança Hospitalar</b> | 7                                                               | 1                                          | 5                                           |
| <b>Prestação de Contas</b>                 | 2                                                               | 0                                          | 2                                           |
| <b>Expertise Farmacêutica</b>              | 2                                                               | 0                                          | 2                                           |
| <b>Ação</b>                                | 7                                                               | 2                                          | 5                                           |
| <b>Rastreamento</b>                        | 11                                                              | 3                                          | 9                                           |
| <b>Relatórios</b>                          | 3                                                               | 1                                          | 1                                           |
| <b>Educação</b>                            | 2                                                               | 1                                          | 1                                           |
| <b>Total de elementos</b>                  | 34                                                              | 8                                          | 25                                          |

Fonte: do próprio autor, 2020.

O documento classifica algumas ações previstas para parte dos Elementos essenciais, como sendo prioritárias. Inserido neste contexto, o presente estudo se propôs a identificar os resultados considerando somente estes exemplos, que totalizam 11, dos 34 descritos na ferramenta atualizada em 2019. Os Elementos que possuem exemplos, considerados prioritários, correspondem ao Compromisso da Liderança Hospitalar (4), Ação (3) e Rastreamento (4). Comparando-se os períodos anterior e posterior à implantação do ASP, o cumprimento dos exemplos prioritários, em seu total, passou de 2 para 10, respectivamente, e a quantificação dos exemplos prioritários, por tipo de Elemento, pode ser evidenciada na tabela 2.

Tabela 2 -Estratificação de exemplos de prioridade por tipo de Elemento Essencial

| <b>Elementos principais</b>                | <b>Exemplos de prioridades citadas na ferramenta de avaliação</b> | <b>Evidência de prioridades antes do ASP</b> | <b>Evidência de prioridades depois do ASP</b> |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Compromisso da Liderança Hospitalar</b> | 4                                                                 | 0                                            | 3                                             |
| <b>Ação</b>                                | 3                                                                 | 1                                            | 3                                             |
| <b>Rastreamento</b>                        | 4                                                                 | 1                                            | 4                                             |
| <b>Total de elementos</b>                  | 11                                                                | 2                                            | 10                                            |

Fonte: do próprio autor, 2020.

Avaliando-se os resultados por Elemento Essencial, quanto ao “Compromisso da Liderança Hospitalar”, foi possível evidenciar a implementação de quatro exemplos de processos, dentre eles, três prioritários, no período pós-intervenção. A disponibilidade de líderes com tempo de dedicação viável para a gestão do programa, permitindo a realização de intervenções, corresponde a um dos exemplos citados na ferramenta do CDC, com base nas últimas evidências científicas publicadas envolvendo o *Stewardship Program* (CDC, 2019).

Pesquisa realizada na Coreia, também com finalidade diagnóstica, visou a obtenção de um referencial para o delineamento de políticas mais eficazes voltadas à implantação do ASP. O modelo também foi pautado nas recomendações do CDC, de maneira similar à presente pesquisa. Os principais resultados apontaram limitação de tempo e de recurso humano, bem como de remuneração dos profissionais, como maiores desafios a serem enfrentados, requerendo apoio a nível nacional (KIM, et al, 2019).

Quanto à categoria “Prestação de Contas”, observou-se evidência deste Elemento Essencial, com direcionamento das ações, realizadas principalmente em participação conjunta, envolvendo Médico Infectologista e Farmacêutico, com apoio de Médico Intensivista. Pesquisa realizada nos Estados Unidos demonstrou que modelo de liderança foi eficaz em programas como este, quando coordenados por um médico e farmacêutico, tendo sido identificada evidência deste Elemento Essencial em 59% dos hospitais americanos, segundo pesquisa da NHSN em 2019 (CDC, 2019). Schweiter e col. (2019) destacaram que é importante que estejam descritas as implementações realizadas nos serviços referentes à estruturação do ASP e que a

definição de uma equipe responsável é fundamental (SCHWEITZER et al, 2019). Binda e col. (2019) também afirmaram, em pesquisa realizada em país europeu, considerando aplicação de questionário com finalidade diagnóstica, que em 99% dos hospitais incluídos no estudo, havia um líder na condução do programa, oficialmente responsável (BINDA et al, 2019). Ainda considerando o elemento Prestação de Contas, Kallen et al. (2019), em estudo realizado em hospitais da Holanda, Eslovênia, França e Itália, também buscaram evidenciar o diagnóstico situacional, referente aos programas de *Stewardship* em UTIs. Os achados, entre os países pesquisados, apontaram para variações de taxas de resposta, sendo a presença de um time responsável uma evidência que variou entre 42% e 94% (KALLEN et al, 2019).

Avaliando-se o Elemento “Expertise em Farmácia”, o presente estudo constatou que houve melhoria de evidência de cumprimento dos exemplos, contantes no referido *check list* aplicado, após implantação do programa. A participação do Farmacêutico é estratégica neste sentido e vem se consolidando cada vez mais. Inserindo neste contexto, Abubakar et al. (2019) mediram o nível de participação destes profissionais com expertise em doenças infecciosas, nos programas de gestão de antimicrobianos em hospitais terciários da Nigéria e constataram que em 13,5% dos casos, havia a participação do Farmacêutico na equipe responsável. O estudo revelou ainda o envolvimento destes profissionais, independentemente da existência formal do ASP, especialmente para a avaliação/adequação da prescrição de antimicrobianos, observada em 54,1% dos hospitais pesquisados e para o monitoramento do consumo destes medicamentos, evidenciado em 48,6% das unidades hospitalares (ABUBAKAR, U., TANGIISURAN, B., 2019).

Na Tailândia, buscou-se explorar as percepções e atitudes dos profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e farmacêuticos) quanto à participação multidisciplinar no ASP. Os resultados mostraram que, a maior parte destes profissionais, concorda com o fato de que a melhora da prescrição de antimicrobianos contribui para o combate à resistência e que a unidade de saúde deve priorizar políticas institucionais neste sentido. Dentre os profissionais entrevistados, os farmacêuticos foram os que mais concordaram que deve existir uma equipe especializada subsidiando informações necessárias, considerando a individualização da farmacoterapia no tratamento de infecções (SUTTHIRUK et al, 2018). Estudo multicêntrico, avaliou dados anuais, em 77 hospitais da França e perceberam que o farmacêutico fazia parte do time do ASP em 73% dos casos, e foram responsáveis pela orientação da

antibioticoterapia em 25% deles. Ourghanlian et al. (2019) ainda apontaram declínio do uso de antibióticos quando o profissional consultor era farmacêutico ( $p=0,002$ ) e quando a equipe composta por farmacêuticos revisava as respectivas prescrições ( $p=0,03$ ). Os achados reforçam que as ações conduzidas por farmacêuticos são efetivas e possuem impacto positivo no ASP, devendo ser incentivadas e apoiadas (OURGHANLIAN et al, 2019).

Avaliando-se o Elemento Essencial “Ação”, no segundo semestre, observou-se melhoria e cumprimento da maioria dos exemplos expostos na ferramenta atualizada do CDC, incluindo todos os exemplos classificados como prioritários os quais envolvem “recomendações de tratamento específicas, com base em diretrizes nacionais e suscetibilidade local a patógenos, para auxiliar na seleção de antibióticos”, “execução de auditoria e *feedback* prospectivos” e “pré-autorização para agentes antibióticos”. A literatura tem destacado a auditoria e o *feedback* prospectivos, bem como a pré-autorização, como intervenções que devem ser tratadas como prioridade para a implantação do ASP. Consideram que a medida de pré-autorização pode contribuir com a otimização do início da antibioticoterapia, enquanto a auditoria prospectiva e o *feedback*, com a continuação do tratamento (CDC, 2019). Sengel et al. (2019), em estudo realizado na Turquia, identificaram a auditoria e o *feedback* prospectivos, bem como a pré-autorização como preditores de uso adequado de antimicrobianos (Sengel et al, 2019). A tomada de decisões no que se refere ao contexto da utilização destes medicamentos em UTI corresponde a um desafio. Taggart e col. (2015) afirmaram que a auditoria e o *feedback* dos programas de administração de antimicrobianos podem levar a reduções significativas no uso destes medicamentos em ambiente de cuidados intensivos (TAGGART et al, 2015).

Ainda considerando o Elemento “Ações”, observou-se que na UTI de estudo, mesmo antes da implantação do programa, já se usufruía de prática institucional que exigia que os prescritores documentassem a dose, duração e indicação de todos os antimicrobianos prescritos. Binda et al. (2019) demonstraram que a evidência de diretrizes institucionais locais, voltadas para o manejo de antimicrobianos, estava presente em 94% (88/94) dos hospitais incluídos no estudo, caracterizando a “definição de políticas específicas” direcionadas. O estudo ainda apontou evidência de ações como registros clínicos por meio eletrônico (85%, 80/94) e política de restrição a antibióticos (92%, 82/89), estando implementada na grande maioria dos hospitais (BINDA et al, 2019).

Fazendo-se referência ao elemento “Rastreamento”, evidenciou-se melhoria e cumprimento da maior parte dos exemplos expostos na nova ferramenta do CDC, bem como de todos os exemplos considerados prioritários para este elemento, frente à atualização do documento em 2019. A adoção de indicadores de monitoramento, para rastreabilidade dos processos é indispensável à gestão efetiva e segura envolvendo o uso de antimicrobianos. Kallen et al. (2019), em estudo europeu, constataram que o monitoramento de indicadores de processo (uso de antimicrobianos) estava presente em uma frequência de 72% a 100% das unidades de terapia intensiva estudadas, considerando os países pesquisados. O diagnóstico demonstrou variação importante de evidências dos elementos essenciais, considerando a ferramenta aplicada, entre os países consultados, cabendo, portanto, oportunidades de melhoria (KALLEN et al, 2019).

Considerando-se o elemento “Relatórios” sabe-se que corresponde a uma ferramenta de comunicação estratégica e, neste sentido, se refere a um requisito indispensável à operacionalização destes Programas (BRASIL, 2017).

O sétimo Elemento Essencial, considerando a ordem de listagem, conforme *Check list* do CDC, corresponde a “Educação”. Cappanera et al. (2019), demonstraram que modelo educacional é capaz de ter impacto positivo em práticas e condutas voltadas à farmacoterapia antimicrobiana, otimizando seu uso e reduzindo consumo e custos relacionados (CAPPANERA et al, 2019).

## 5.2 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES, DAS IRAS E DAS TAXAS DE UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS

De um total de 495 pacientes com diagnóstico de infecção presumido ou confirmado, 461 atenderam aos critérios de inclusão. Destes, 232 foram referentes ao período anterior à implantação (1º Semestre de 2018) e 229, referentes ao período pós implantação (2º Semestre de 2018).

Buscou-se traçar o perfil destes pacientes, identificando-se dados como idade, sexo, classificação quanto ao perfil assistencial, em clínico ou cirúrgico, e por especialidade médica de atendimento (Cirurgia Geral, Cirurgia Vascular, Clínica Geral, Neurocirurgia, Neurologia, Ortopedia e traumatologia, Queimados, Pediatria,

Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, Cirurgia plástica e Oncologia Clínica).

Constatou-se um total de 311 (67,46%) pacientes do sexo masculino, durante o ano de 2018, sendo 159 no primeiro semestre e 152, no segundo, com uma quantidade média mensal semestral de  $23,83 \pm 10,13$ , para o período anterior à intervenção e  $25,33 \pm 5,28$ , para o período posterior. As médias de pacientes masculinos foram correspondentemente mais elevadas quando comparadas às médias das pacientes do sexo feminino ( $14,83 \pm 7,05$  versus  $13,00 \pm 2,45$ ).

Avaliando-se a variável idade, para todos os pacientes incluídos no estudo, observou-se que as médias mensais em anos, para os períodos anterior e posterior à implantação do ASP, foram de  $45,00 \pm 2,61$  e  $43,17 \pm 2,79$ ,  $p = 0,267$ , respectivamente. Para o tratamento das variáveis, quantidade de pacientes, sexo e idade, aplicou-se o teste t-Student com variâncias iguais.

Quanto ao perfil assistencial, a média mensal dos pacientes clínicos no primeiro semestre predominou em comparação ao perfil cirúrgico, sendo representados, respectivamente, por  $22,33 \pm 7,99$  e  $16,33 \pm 5,50$ . A avaliação mostrou aumento significativo da média mensal de pacientes cirúrgicos no 2º semestre ( $25,83 \pm 3,87$ ) em relação ao 1º ( $16,33 \pm 5,50$ ), com  $p = 0,006$ , constatado pelo teste t-Student com variâncias iguais, bem como redução da média mensal de pacientes clínicos, considerando aplicação do teste t-Student com variâncias desiguais (1º semestre  $22,33 \pm 7,99$  versus 2º semestre  $12,33 \pm 3,20$ ,  $p = 0,027$ ), com nível de significância de 5%.

Quanto à classificação por especialidade médica, observou-se que o número de pacientes neurocirúrgicos foi predominante durante o ano de 2018 (195; 42,3%), seguido dos pacientes clínicos (178; 6,9%), neurológicos (76; 16,5%) e de cirurgia geral (67; 14,5%). As demais especialidades foram representaram por 9,8% dos pacientes incluídos no estudo. A quantidade média mensal de pacientes neurocirúrgicos, tipo mais frequente tanto no primeiro, quanto no segundo semestre, correspondeu à  $17,00 \pm 6,32$  e  $15,50 \pm 3,27$ , respectivamente, cujos valores foram constatados pelo teste t-Student com variâncias iguais, podendo ser evidenciados conforme Tabela 3. Os resultados estão expressos, considerando-se a média mensal, o desvio padrão e a mediana, com o respectivo valor de  $p$ .

Foi avaliada a média mensal de IRAS notificadas na UTI, nos respectivos períodos de estudo, considerando as topografias ICS relacionada ao CVC, ITU relacionada à SVD, PNU relacionada à VM, Infecções Cutâneas e Outras IRAS.

Diferenças significativas entre os dois semestres, estimadas em médias mensais, foram registradas nas variáveis: Total de IRAS ( $56,83 \pm 7,17$  *versus*  $40,67 \pm 8,07$ , sendo  $p = 0,004$ ) e ITU relacionada à SVD ( $15,33 \pm 3,27$  *versus*  $8,83 \pm 2,56$ , sendo  $p = 0,003$ ). Nos dois casos, as médias se apresentaram correspondentemente mais elevadas no primeiro semestre quando comparadas ao segundo, com nível de significância de 5%, considerando o teste t-Student com variâncias iguais. Os resultados podem ser evidenciados no gráfico 2, que também ilustra o desfecho relacionado à PNU relacionada à VM, que correspondeu ao tipo de infecção com maior número de notificações durante todo o ano de 2018. Quanto às taxas de utilização de dispositivos invasivos, não foi evidenciada diferença significativa entre os períodos avaliados, considerando os resultados para CVC, SVD e VM, sendo os cateteres venosos centrais predominantes em relação aos demais. A tabela 3 discrimina todos os resultados decorrentes das análises estatísticas, os quais estão expressos, considerando-se a média mensal, o desvio padrão e a mediana, com o respectivo valor de  $p$ .

Tabela 3 - Variáveis relacionadas à distribuição dos pacientes, à ocorrência de IRAS e às Taxas de utilização de dispositivos

| Variável                                                            | Primeiro semestre     | Segundo semestre     | Valor de p                |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|
|                                                                     | Média ± DP (Mediana)  | Média ± DP (Mediana) |                           |
| Nº médio de pacientes                                               | 38,67 ± 9,24 (40,50)  | 38,17 ± 5,23 (39,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,910  |
| Média de idade                                                      | 45,00 ± 2,61 (45,50)  | 43,17 ± 2,79 (43,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,267  |
| <b>Média mensal de pacientes considerando o sexo</b>                |                       |                      |                           |
| Masculino                                                           | 23,83 ± 10,13 (24,00) | 25,33 ± 5,28 (25,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,754  |
| Feminino                                                            | 14,83 ± 7,05 (16,00)  | 13,00 ± 2,45 (13,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,561  |
| <b>Média mensal de pacientes considerando o perfil assistencial</b> |                       |                      |                           |
| Clínico                                                             | 22,33 ± 7,99 (22,00)  | 12,33 ± 3,20 (12,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,027* |
| Cirúrgico                                                           | 16,33 ± 5,50 (16,50)  | 25,83 ± 3,87 (27,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,006* |
| <b>Média mensal de pacientes por especialidade de atendimento</b>   |                       |                      |                           |
| Neurocirurgia                                                       | 17,00 ± 6,32 (19,00)  | 15,50 ± 3,27 (15,50) | p <sup>(1)</sup> = 0,617  |
| Cirurgia Geral                                                      | 4,50 ± 2,88 (4,50)    | 6,67 ± 2,58 (7,00)   | p <sup>(3)</sup> = 0,310  |
| Clínica Geral                                                       | 7,17 ± 3,66 (8,00)    | 5,83 ± 1,83 (5,50)   | p <sup>(1)</sup> = 0,443  |
| Neurologia                                                          | 7,17 ± 2,99 (7,50)    | 5,50 ± 2,43 (4,50)   | p <sup>(1)</sup> = 0,315  |
| Cirurgia Vascular                                                   | 1,67 ± 0,82 (1,50)    | 2,17 ± 1,17 (2,00)   | p <sup>(1)</sup> = 0,411  |
| Ortopedia e Traumatologia                                           | 0,33 ± 0,52 (0,00)    | 0,67 ± 1,03 (0,00)   | p <sup>(3)</sup> = 0,818  |
| Pediatria                                                           | 0,33 ± 0,82 (0,00)    | 0,67 ± 0,52 (1,00)   | p <sup>(3)</sup> = 0,310  |
| Queimados                                                           | 0,17 ± 0,41 (0,00)    | 0,67 ± 0,52 (1,00)   | p <sup>(3)</sup> = 0,180  |
| Oncologia Clínica                                                   | 0,00 ± 0,00 (0,00)    | 0,33 ± 0,82 (0,00)   | p <sup>(3)</sup> = 0,699  |
| Cirurgia Plástica                                                   | 0,17 ± 0,41 (0,00)    | 0,17 ± 0,41 (0,00)   | p <sup>(3)</sup> = 1,000  |
| Cirurgia Buco Maxilo Facial                                         | 0,17 ± 0,41 (0,00)    | 0,00 ± 0,00 (0,00)   | p <sup>(3)</sup> = 0,699  |
| <b>Média mensal de notificações de IRAS</b>                         |                       |                      |                           |
| Total de IRAS                                                       | 56,83 ± 7,17 (58,50)  | 40,67 ± 8,07 (42,50) | p <sup>(1)</sup> = 0,004* |
| PNU relacionada à VM                                                | 13,33 ± 4,18 (13,00)  | 13,50 ± 2,59 (13,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,935  |
| ICS relacionada ao CVC                                              | 12,17 ± 3,31 (11,50)  | 9,00 ± 3,29 (8,50)   | p <sup>(1)</sup> = 0,127  |
| ITU relacionada à SVD                                               | 15,33 ± 3,27 (14,50)  | 8,83 ± 2,56 (9,00)   | p <sup>(1)</sup> = 0,003* |
| Infecções Cutâneas                                                  | 7,33 ± 3,56 (7,50)    | 6,17 ± 1,60 (7,00)   | p <sup>(3)</sup> = 0,485  |
| Outras IRAS                                                         | 7,00 ± 2,68 (7,50)    | 6,00 ± 2,76 (7,00)   | p <sup>(1)</sup> = 0,539  |
| <b>Média mensal da Taxa de utilização de dispositivos (%)</b>       |                       |                      |                           |
| CVC                                                                 | 84,83 ± 2,344         | 85,67 ± 2,499        | p <sup>(1)</sup> = 0,8109 |
| SVD                                                                 | 69,99 ± 2,523         | 70,84 ± 2,423        | p <sup>(1)</sup> = 0,8147 |
| VM                                                                  | 59,68 ± 1,89          | 64,28 ± 2,134        | p <sup>(1)</sup> = 0,1381 |

Fonte: do próprio autor, 2020.

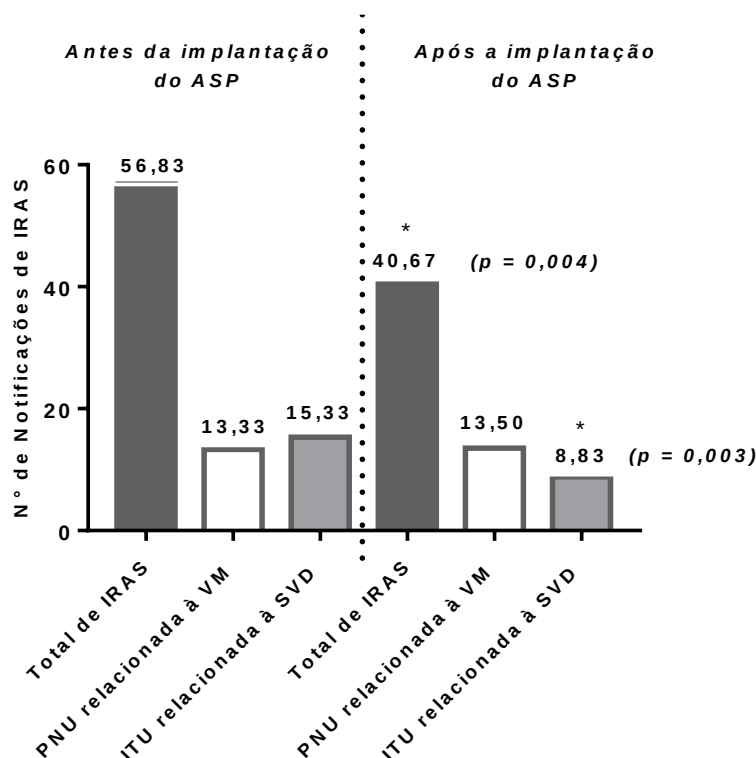
(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste t-Student com variâncias desiguais

(3) Através do teste Mann-Whitney.

Gráfico 2 - Média semestral de notificações das IRAS mais frequentes na UTI em 2018



Fonte: do próprio autor, 2020.

Legenda de abreviações: IRAS (Infecção Relacionada à Assistência à Saúde), PNU (Pneumonia), VM (Ventilação Mecânica), ITU (Infecção do Trato Urinário), SDV (Sonda Vesical de Demora).

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%, através do teste t-Student com variâncias iguais e Mann-Whitney.

Os resultados da presente pesquisa foram apresentados, comparando-se os períodos pré e pós-implantação do ASP. Akpan et al. (2016) em revisão sistemática, referente aos modelos de estudos envolvendo programas como este, constataram que a maioria das publicações empregou delineamentos com avaliação, por exemplo, dos períodos anterior e posterior à intervenção (AKPAN et al, 2016). Outra revisão, elaborada por Schweitzer e col. (2019), também constatou, que dentre as características apreciadas, quanto à metodologia dos estudos, a maior parte seguiu um modelo não experimental (82%) e 15% optou pela análise de séries temporais interrompidas (SCHWEITZER et al, 2019).

A amostra foi constituída por 461 pacientes, acompanhados na UTI do Hospital de estudo, durante o ano de 2018, sendo 232, no período pré-intervenção do ASP e 229, no período pós. Katsios et al. (2012), buscaram avaliar os dados decorrentes da implantação do ASP, em estudo que envolveu 139 pacientes no período pré-ASP e 130, no pós-ASP (KATSIOS et al, 2012). Sengel et al. (2019), em outro estudo

realizado na Turquia, também trabalharam com amostra comparável, representada por 519 pacientes (SENGEL et al, 2019). Os dados demográficos evidenciados nos estudos apresentam semelhança, corroborando com nossos achados. Já Álvarez-Lerma et al. (2018), em estudo realizado em Madri, avaliaram dados relacionados a 5002 pacientes, tendo em vista terem optado por maior período de acompanhamento (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018).

A média de idade encontrada dos participantes da pesquisa variou entre  $43 \pm 2,67$  e  $45 \pm 2,61$  anos, considerando os dois semestres observados de 2018. Lakoh e col. (2020) identificaram em seus achados, idade média de 41 anos, considerando os pacientes observados, corroborando com os resultados apreciados (LAKOH et al, 2020). Sengel et al. (2019), em estudo também envolvendo o ASP, demonstraram evidência de idade média dos pacientes acompanhados, correspondente a  $56 \text{ anos} \pm 18$  (Sengel et al, 2019). Estes achados se assemelham aos resultados encontrados na presente pesquisa.

Quanto ao sexo dos pacientes incluídos no estudo, observou-se predominância masculina, em ambos os períodos avaliados. Álvarez-Lerma et al. (2018), em estudo com abordagem focada na gestão de antimicrobianos, também realizado em UTI, comparando-se os períodos anterior e posterior à implantação do ASP, identificaram que a maioria dos pacientes também eram do sexo masculino, em ambos os períodos (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018). Sengel e col. (2019), também confirmaram maioria dos pacientes como sendo do sexo masculino representada por 54%, assim como Lakoh et al. (2020), evidenciando 52,8%, considerando os pacientes monitorados, o que reforça nossos resultados (SENGEL et al, 2019; LAKOH et al, 2020).

Avaliando-se a variável relacionada ao perfil assistencial dos pacientes, quanto a serem clínicos ou cirúrgicos, observou-se que houve predomínio de pacientes clínicos no primeiro semestre, e de cirúrgicos, no segundo. Álvarez-Lerma et al. (2018) também constataram predomínio de pacientes clínicos no primeiro semestre, de maneira similar aos achados da presente pesquisa, mas não no segundo semestre, cujos resultados apontaram que o perfil clínico se manteve predominante no período pós intervenção (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018).

Foi comprovada a predominância de pacientes neurocirúrgicos em ambos os semestres avaliados. Sengel et al. (2019), apontaram a participação destes pacientes, em estudo pautado no ASP, no entanto representados por menor percentual, correspondente a 8% (SENGEL et al, 2019).

A ocorrência de IRAS tem relevância clínica e importância epidemiológica, por este motivo é fundamental sua monitorização, pois estão diretamente ligadas à indicação e utilização de antimicrobianos. Estudo identificou que percentual importante destes medicamentos esteve prescrito para o tratamento destas infecções, sendo representado por 40,5% dos casos (PORTO et al, 2019).

A redução da média de ocorrências de IRAS na UTI tem impacto positivo na assistência e reforça a importância das medidas de prevenção e controle de infecção. Álvarez-Lerma et al. (2018), evidenciaram em seu estudo, realizado em uma UTI europeia, redução estatisticamente significativa das taxas de IRAS ( $p=0,001$ ), após implantação do ASP voltado para a gestão de uso seguro e eficaz de antimicrobianos (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018), corroborando como nossos resultados. Rathish e col. (2019) também constataram resultado semelhante referente à ocorrência de IRAS em estudo similar que buscou comparação dos períodos anterior e posterior à implantação de ASP e medição de seu impacto, identificando a redução das taxas médias de IRAS (RATHISH et al, 2019).

A presente pesquisa evidenciou redução da ocorrência de Infecção de Corrente Sanguínea, no período pós-intervenção, quando comparado ao semestre anterior ao ASP. Onorato e col. (2019), também constataram diminuição da incidência deste tipo de infecção, provocada por microrganismos Gram-negativos MDR, após implantação do *Stewardship Program* em UTI (ONORATO et al, 2019). A ocorrência de IRAS, provocadas por microrganismos resistentes, traz prejuízo clínico e financeiro. Cosgrove et al. (2006), demonstraram que o tratamento destas infecções está associado a custos mais elevados quando comparados ao tratamento de pacientes portadores de infecções causadas por organismos suscetíveis. A diferença pode ser ainda maior, quando se tem como referência comparativa, paciente sem infecção (COSGROVE S. E., 2006). Este fato confirma a importância das medidas de prevenção e controle de infecção, corroborando cada vez mais com a necessidade de implementação de intervenções e processos que incentivem e agreguem valor e qualidade aos resultados esperados.

Em um cenário onde os recursos destinados à assistência à saúde são cada vez mais finitos e os custos médicos cada vez mais crescentes, trabalhar medidas preventivas para conter a ocorrências de IRAS provocadas por microrganismos resistentes é estratégico e indispensável. As IRAS têm impacto direto nos custos hospitalares e na qualidade da assistência, aumentando consequentemente os custos

assistenciais. Por este motivo, ações voltadas para a prevenção e controle devem ser incentivadas e encorajadas na unidade de saúde, para combater a disseminação da resistência microbiana (COSGRONE S. E., 2006).

### 5.3 DISTRIBUIÇÃO DA MICROBIOTA DA UTI

Foi observado o índice de positividade e a incidência de microrganismos na UTI do hospital de estudo, de modo que as tomadas de decisão e implementação de ações fossem direcionadas da melhor forma.

Em 2018 foram realizadas 4.488 culturas de pacientes que estiveram internados na UTI e apresentaram desfecho no referido ano corrente. Destas, 2.238 foram referentes ao primeiro semestre e 2.250, ao segundo. Todas estas solicitações de análises microbiológicas foram motivadas por diagnóstico de infecção presumido ou confirmado, tendo sido excluídas todas as culturas de vigilância. Do total de culturas realizadas, 1.202 apresentaram resultado positivo, durante o ano de 2018, sendo 603 obtidas no período pré-intervenção e 599, no período pós-ASP. A maioria das culturas realizadas, representada por 3.286, foram negativas, ou seja, não resultaram em isolamento de microrganismos, sendo 1.635 no primeiro semestre e 1.651, no segundo. Inserido neste contexto, a média mensal de índice de positividade global correspondeu a  $27,04\% \pm 4,05$ , no primeiro semestre e  $26,63\% \pm 2,43$ , no segundo, sem significância estatística, considerando o teste t-Student com variâncias iguais.

Quantificou-se o crescimento dos isolados, tendo em vista a classificação por tipo de microrganismo. No primeiro semestre, constatou-se que a média mensal de bactérias isoladas correspondeu a  $94,10\% \pm 2,68$ , enquanto no segundo, a  $95,99\% \pm 1,34$ , sendo  $p = 0,155$ , sem significância estatística, pela aplicação do teste t-Student com variâncias iguais. As frações restantes corresponderam aos fungos, sendo a média mensal no período pré-intervenção  $5,90 \pm 2,68$ , enquanto no período pós-intervenção,  $4,01 \pm 1,34$ , cuja análise dos valores também foi obtida pela aplicação do teste t-Student com variâncias iguais.

Avaliou-se a quantidade de tipos distintos de microrganismos identificados, provenientes dos 461 pacientes incluídos no estudo, durante o ano de 2018 e observou-se o total de 49 variedades. Destes, 23 tipos corresponderam a bactérias

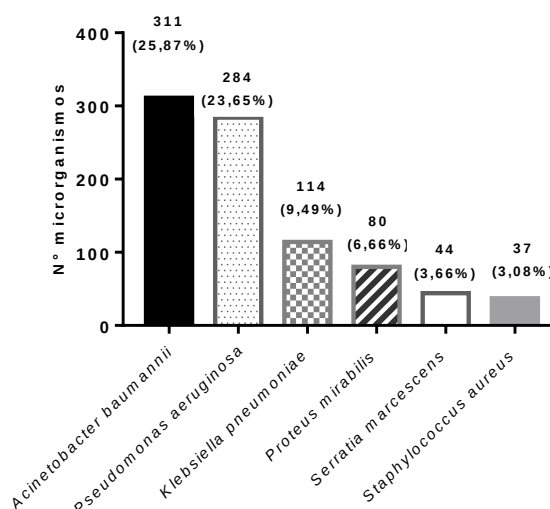
gram-negativas (46,90%), representando a maioria, 17, a bactérias gram-positivas (34,69%) e 9, a fungos (18,36%).

Considerando-se a superioridade da frequência de isolamento bacteriano nas culturas realizadas em 2018, em relação aos fungos, avaliou-se a sua frequência, tendo em vista a classificação morfológica, e constatou-se que a maior parte correspondeu ao tipo gram-negativo. Esse diagnóstico situacional é relevante, uma vez que pode fazer diferença no tratamento antibacteriano empírico e manejo clínico de pacientes acometidos por infecção. Praticamente não houve diferença entre as quantidades de isolados gram-negativos em culturas, entre os semestres anterior e posterior à implantação do ASP, sendo representados, respectivamente, pelas médias  $82,63\% \pm 4,51$  e  $84,59\% \pm 4,50$ , sendo  $p = 0,699$ , sem significância estatística, constatados através do teste Mann-Whitney. Todos estes resultados podem ser observados na Tabela 4.

Sabendo-se da importância das enterobactérias na prática clínica, observou-se que 34,3% das bactérias gram-negativas, isoladas durante o ano de 2018, pertenciam a este grupo e que em relação ao total de microrganismos identificados, as enterobactérias corresponderam a 27,28%. Avaliando-se os microrganismos gram-positivos, observou-se que 11,89% das cepas isoladas nas amostras biológicas pertenciam ao gênero *Staphylococcus*.

Os resultados também foram estratificados por espécie, considerando-se todos os microrganismos identificados nas culturas que positivaram e apresentados na tabela 4. A ordem de distribuição por tipo de microrganismo, foi decrescente, obedecendo ao total consolidado de isolados em 2018. A avaliação possibilitou observar que, dentre os resultados positivos consolidados, os microrganismos que foram isolados com maior frequência, corresponderam ao *Acinetobacter baumannii*, sendo 311 isolados, o que representou 25,87% das culturas que positivaram, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (284; 23,65%), *Klebsiella pneumoniae* (114; 9,49%), *Proteus mirabilis* (80; 6,66%), *Serratia marcescens* (44; 3,66%), *Staphylococcus aureus* (37; 3,08%), conforme representado no gráfico 3. Este grupo de bactérias mais incidentes totalizou 72,4% de todos os isolados das culturas realizadas, com resultado liberado em 2018.

Gráfico 3 - Microrganismos isolados com maior frequência em pacientes da UTI no ano de 2018



Fonte: do próprio autor, 2020

Os demais microrganismos identificados, incluindo fungos, representaram a fração restante correspondente a 27,6%, discriminados, conforme expostos na tabela 4. Quando se avaliou a frequência destes microrganismos por semestre, considerando-se todas as culturas realizadas (total de 4.488), observou-se que houve alteração com significância estatística de 5%, somente para o *Acinetobacter baumannii* que passou do percentual médio mensal de frequência de  $5,77\% \pm 1,34$ , no primeiro semestre, para  $8,11\% \pm 2,09$ , no segundo, sendo  $p = 0,026$ , constatado após aplicação do teste t-Student com variâncias iguais. Para os demais microrganismos estabelecidos como mais frequentes, *Pseudomonas aeruginosa* ( $6,10\% \pm 1,29$  versus  $6,59\% \pm 1,62$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $2,88\% \pm 1,64$  versus  $2,24\% \pm 0,90$ ), *Proteus mirabilis* ( $2,10\% \pm 1,35$  versus  $1,49\% \pm 0,84$ ), *Serratia marcescens* ( $1,12\% \pm 0,45$  versus  $0,84\% \pm 0,76$ ) e *Staphylococcus aureus* ( $0,82\% \pm 0,41$  versus  $0,83\% \pm 0,62$ ), não foi evidenciada diferença com significância estatística, após comparação de ambos os períodos, pré e pós-intervenção, tendo em vista a aplicação do teste t-Student com variâncias iguais.

Os resultados referentes aos demais microrganismos isolados, para ambos os períodos estudados, não demonstraram variações com significância estatística, constatadas pelos testes t-Student com variâncias iguais e Mann-Whitney. Todos os resultados, referentes à microbiota da UTI de estudo, podem ser evidenciados na

Tabela 4, estando discriminados como média mensal, desvio padrão e mediana, com o respectivo valor de *p*.

Tabela 4 - Estatística do índice de positividade, tipo e incidência de microrganismos

(Continua)

| Variável                                                                             | Avaliação            |                      | Valor de <i>p</i>                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|
|                                                                                      | Primeiro semestre    | Segundo semestre     |                                  |
|                                                                                      | Média ± DP (Mediana) | Média ± DP (Mediana) |                                  |
| <b>Média mensal de Índice de positividade global (%)</b>                             | 27,04 ± 4,05 (26,03) | 26,63 ± 2,43 (27,06) | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,833  |
| <b>Média mensal de índice de positividade por tipo de microrganismo (%)</b>          |                      |                      |                                  |
| <b>Fungos</b>                                                                        | 5,90 ± 2,68 (5,52)   | 4,01 ± 1,34 (4,21)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,155  |
| <b>Bactérias</b>                                                                     | 94,10 ± 2,68 (94,49) | 95,99 ± 1,34 (95,80) | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,155  |
| <b>Média mensal de índice de positividade por tipo de bactérias (%)</b>              |                      |                      |                                  |
| <b>Gram positivo</b>                                                                 | 17,37 ± 4,51 (14,87) | 15,41 ± 4,50 (14,86) | <i>p</i> <sup>(2)</sup> = 0,699  |
| <b>Gram negativo</b>                                                                 | 82,63 ± 4,51 (85,14) | 84,59 ± 4,50 (85,15) | <i>p</i> <sup>(2)</sup> = 0,699  |
| <b>Média mensal de índice de positividade por espécies isoladas nas culturas (%)</b> |                      |                      |                                  |
| <b>Cultura negativa</b>                                                              | 72,96 ± 4,05 (73,97) | 73,38 ± 2,43 (72,94) | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,833  |
| <b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>                                                | 5,77 ± 1,34 (6,05)   | 8,11 ± 2,09 (7,57)   | <i>p</i> <sup>(2)</sup> = 0,026* |
| <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>                                                 | 6,10 ± 1,29 (6,33)   | 6,59 ± 1,62 (6,03)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,574  |
| <b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>                                                  | 2,88 ± 1,64 (3,40)   | 2,24 ± 0,90 (2,03)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,420  |
| <b><i>Proteus mirabilis</i></b>                                                      | 2,10 ± 1,35 (1,99)   | 1,49 ± 0,84 (1,45)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,365  |
| <b><i>Serratia marcescens</i></b>                                                    | 1,12 ± 0,45 (1,00)   | 0,84 ± 0,76 (0,67)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,458  |
| <b><i>Staphylococcus aureus</i></b>                                                  | 0,82 ± 0,41 (0,78)   | 0,83 ± 0,62 (0,67)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,952  |
| <b><i>Staphylococcus haemolyticus</i></b>                                            | 0,54 ± 0,34 (0,62)   | 0,89 ± 0,50 (0,79)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,186  |
| <b><i>Providencia stuartii</i></b>                                                   | 0,45 ± 0,45 (0,38)   | 0,62 ± 0,56 (0,42)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,587  |
| <b><i>Staphylococcus hominis ssp hominis</i></b>                                     | 0,46 ± 0,41 (0,28)   | 0,58 ± 0,51 (0,67)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,655  |
| <b><i>Escherichia coli</i></b>                                                       | 0,58 ± 0,73 (0,38)   | 0,45 ± 0,61 (0,13)   | <i>p</i> <sup>(2)</sup> = 0,699  |
| <b><i>Enterococcus faecalis</i></b>                                                  | 0,22 ± 0,19 (0,28)   | 0,40 ± 0,27 (0,41)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,219  |
| <b><i>Klebsiella oxytoca</i></b>                                                     | 0,58 ± 0,61 (0,55)   | 0,36 ± 0,63 (0,13)   | <i>p</i> <sup>(2)</sup> = 0,485  |
| <b><i>Candida albicans</i></b>                                                       | 0,50 ± 0,53 (0,40)   | 0,36 ± 0,40 (0,26)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,616  |
| <b><i>Staphylococcus capitis</i></b>                                                 | 0,67 ± 0,49 (0,50)   | 0,27 ± 0,24 (0,26)   | <i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,096  |
| <b><i>Enterococcus faecium</i></b>                                                   | 0,18 ± 0,33 (0,00)   | 0,27 ± 0,42 (0,13)   | <i>p</i> <sup>(2)</sup> = 0,818  |
| <b><i>Candida sp</i></b>                                                             | 0,32 ± 0,31 (0,28)   | 0,26 ± 0,29 (0,25)   | <i>p</i> <sup>(2)</sup> = 0,699  |

Tabela 4 - Estatística do índice de positividade, tipo e incidência de microrganismos

(Conclusão)

| Variável                                                                      | Avaliação            |                      | Valor de p               |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
|                                                                               | Primeiro semestre    | Segundo semestre     |                          |
|                                                                               | Média ± DP (Mediana) | Média ± DP (Mediana) |                          |
| Média mensal de índice de positividade por espécies isoladas nas culturas (%) |                      |                      |                          |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                             | 0,49 ± 0,20 (0,52)   | 0,22 ± 0,26 (0,13)   | p <sup>(2)</sup> = 0,065 |
| <i>Candida tropicalis</i>                                                     | 0,35 ± 0,25 (0,28)   | 0,22 ± 0,26 (0,14)   | p <sup>(1)</sup> = 0,397 |
| <i>Coagulase negative Staphylococcus</i>                                      | 0,49 ± 0,82 (0,13)   | 0,18 ± 0,32 (0,00)   | p <sup>(2)</sup> = 0,699 |
| <i>Burkholderia cepacia</i>                                                   | 0,41 ± 0,25 (0,27)   | 0,18 ± 0,22 (0,13)   | p <sup>(2)</sup> = 0,093 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                           | 0,30 ± 0,28 (0,27)   | 0,18 ± 0,14 (0,25)   | p <sup>(2)</sup> = 0,485 |
| <i>Enterobacter cloacae complex</i>                                           | 0,22 ± 0,26 (0,14)   | 0,14 ± 0,15 (0,13)   | p <sup>(2)</sup> = 0,589 |
| <i>Staphylococcus lugdunensis</i>                                             | 0,13 ± 0,15 (0,13)   | 0,14 ± 0,15 (0,13)   | p <sup>(2)</sup> = 1,000 |
| <b>Outros</b>                                                                 | 1,35 ± 0,67 (1,20)   | 0,84 ± 0,59 (0,55)   | p <sup>(1)</sup> = 0,189 |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste Mann-Whitney.

A realização de culturas é uma das medidas que deve ser adotada por programas de gestão do uso de antimicrobianos a fim de nortear os tratamentos de forma segura e eficaz, de modo que esse apoio diagnóstico é fundamental. Porto et al. (2019), em estudo brasileiro, denominado Global-PPS, afirmaram que a prática da prescrição antimicrobiana ainda é principalmente empírica e esteve representada em 81,2% dos casos acompanhados (PORTO et al, 2019). Em uma geração em que nos deparamos com a resistência microbiana representando uma ameaça mundial à saúde, a ineficiência no uso dos agentes ainda disponíveis não pode ser aceitável, e para isto, é indispensável o conhecimento da epidemiologia local, para o controle de infecções, especialmente provocadas por MDR e XDR (CHAMIEH et al, 2019). Neste panorama, a identificação epidemiológica é essencial para subsidiar o uso adequado de antimicrobianos no tratamento das infecções, visto que o incentivo à pesquisa e o desenvolvimento de novos antimicrobianos, como ações isoladas, não bastam para resolver o problema (OPAS, 2020).

Considerando-se o total de análises com crescimento bacteriano e o correspondente índice de positividade, nossos achados podem ser confirmados por outros estudos. Katsios e col. (2012), por exemplo, não encontraram diferença neste indicador em ambos os períodos avaliados, pré e pós-intervenção do ASP (KATSIOS et al, 2012). De Oliveira e col. (2014), em estudo envolvendo amostras de hemocultura, avaliaram 943 resultados microbiológicos e constataram que 80,39% (758) foram negativos e 19,61% (185), positivos (DE OLIVEIRA W. V., 2019). Nunes et al., identificaram 1.065 culturas, e destas 836 (78,5%) foram negativas, enquanto 229 (21,5%), foram positivas (NUNES F. L., 2013). Outro estudo realizado por Sousa MA e col. (2013), apontou que das 2.210 hemoculturas analisadas, procedentes de pacientes sob cuidados intensivos, durante o período de 3 anos, 2.040 foram negativas e 170 positivas (SOUSA et al, 2013), corroborando, portanto, com nossos resultados.

Observou-se predomínio de bactérias gram-negativas, em relação aos demais microrganismos isolados, como resultado da presente pesquisa. Fowler et al. (2017), confirmam esta conclusão quando afirmaram, em revisão sistemática, que o perfil microbiológico de unidades de cuidados intensivos normalmente prevê bactérias gram-negativas MDR, o que também foi relatado por Frattari et al. (2019) (FOWLER L. H., LEE, S., 2017; FRATTARI et al, 2019). Mendell e col. (2012) em estudo envolvendo 1254 amostras de análises microbiológicas e 741 pacientes ventilados, também constataram predominância de bactérias Gram-negativas (67,8%), representadas principalmente por: *Acinetobacter spp.* (25,2%), *Pseudomonas spp.* (18,3%) e *Klebsiellas spp.* (9,4%), sendo, portanto, o *A. baumannii* o mais frequente inclusive, de maneira similar aos nossos achados (MENDELL et al, 2012).

O predomínio de bactérias gram-negativas, também foi demonstrado por Teixeira et al. (2004), em estudo envolvendo 91 pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica, onde de uma amostra de 107 isolados, 69,2% eram bactérias gram-negativas, enquanto 30,8%, bactérias gram-positivas (TEIXEIRA et al, 2004). De maneira semelhante, Farah e col. (2019), também evidenciaram maioria de isolados como sendo gram-negativos (76,2%) (FARAH et al, 2019), corroborando com nossos resultados. As gram-negativas representam uma ameaça à saúde e um agravante para a mortalidade (FOWLER L. H., LEE, S., 2017).

As enterobactérias foram representadas, na presente pesquisa, por fração importante de microrganismos isolados (27,28%), assim como as bactérias gram-

positivas do gênero *Staphylococcus* (11,89%). Buitrago et al. (2014), em estudo descritivo de vigilância epidemiológica de resistência bacteriana, envolvendo 13 instituições de alta complexidade, observaram que 65% dos microrganismos isolados eram enterobactérias e 11,4% *Staphylococcus spp* (BUITRAGO et al, 2014). Li e col. (2019) também evidenciaram resultados importantes comparáveis aos encontrados pelo presente estudo. Observaram que os microrganismos mais prevalentes corresponderam às enterobactérias (31,6%) e que o gênero *Staphylococcus* representou 22,8% de todas as cepas isoladas (LI et al, 2019). Farah e col. (2019) demonstraram que *Staphylococcus coagulase-negativo* (28,4%) e *Staphylococcus aureus* (27,5%) estavam entre os microrganismos mais frequentes, corroborando com nossos achados (FARAH et al, 2019).

Pons et al. (2019), afirmaram que é comum a disseminação de microrganismos MDR em ambiente de cuidados intensivos e os principais encontrados incluem *Escherichia coli*, além de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*, corroborando com nossos achados (PONS, M.J., RUIZ, J., 2019). As bactérias mais frequentes apontadas pelo presente estudo alertam para o risco iminente, o qual os pacientes da UTI podem estar expostos, uma vez que infecções provocadas por estes microrganismos, podem representar uma emergência médica. Medidas de prevenção e controle da doença devem ser incentivadas e priorizadas para tratativa do problema. A OMS entende que bactérias, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e enterobactérias resistentes à carbapenemases, e no caso destas últimas, podendo ser produtoras de *ESBL*, deverão ser consideradas de prioridade crítica e que *Staphylococcus aureus*, resistente à meticilina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina, como sendo de prioridade alta (OPAS, 2020).

O *Acinetobacter baumannii* foi predominante neste estudo, considerando a identificação da microbiota da UTI, durante o ano de 2018. O manejo clínico de infecções causadas por esta bactéria constitui um grande desafio, principalmente em quadros de sepse, onde os tratamentos convencionais não parecem garantir o desfecho esperado. Considerando os principais patógenos responsáveis por infecções adquiridas em ambiente hospitalar, esta bactéria merece destaque, pois se refere a um microrganismo gram-negativo, não fermentador, que cada vez mais tem desenvolvido resistência ao arsenal farmacoterapêutico disponível, incluindo

principalmente os carbapenêmicos (KIM et al, 2018). Segundo Nota Técnica GVIMS/GGTES nº 01/2019 publicada pela ANVISA, o *Acinetobacter baumannii* corresponde a um dos microrganismos que devem ser notificados mensalmente à agência sanitária, obedecendo às orientações para a notificação nacional das IRAS (BRASIL, 2019).

Esse monitoramento é indispensável quando se trata desta bactéria. Nordmann et al. (2019), reforçam que tanto as enterobactérias, produtoras de carbapenemases, quanto as gram-negativas não fermentadoras resistentes aos carbapenêmicos, por outros mecanismos de resistência, como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* merecem importância no contexto da prática clínica (NORDMANN, P., POIREL, L., 2019).

O *Pseudomonas aeruginosa* é um dos patógenos considerados “prioritários”, pela OMS e foi o segundo organismo mais frequentemente isolado no presente estudo. Considerando sua resistência desenvolvida aos antibióticos, tem apresentado sérias implicações na saúde pública. A patogenicidade destas bactérias é decorrente da capacidade, dentre outras causas, de produzir fatores de virulência, contribuindo com a ocorrência de infecções nosocomiais. Elas têm se tornado cada vez mais resistentes aos carbapenêmicos, considerados como sendo uma das últimas alternativas de tratamento, gerando um cenário adverso e desafiador (SILVA et al, 2020).

A *Klebsiella pneumoniae* foi o terceiro microrganismo mais frequente evidenciado na presente pesquisa, representando 9,49% de todos os isolados. Estes resultados podem ser confirmados por Nirwati et al. (2019), que realizaram estudo na Indonésia, reunindo amostras de 962 microrganismos isolados, também por período de 1 ano, e constataram que a *Klebsiella pneumoniae*, comumente associada às IRAS, representou 17,36% (167) de todas as cepas identificadas (NIRWATI et AL, 2019). Villegas et al (2011), também encontraram resultados comparáveis em estudo multicêntrico, envolvendo pacientes acometidos por infecções intra-abdominais, demonstrando que, dentre os gram-negativos, a *K. pneumoniae* correspondeu a um dos isolados mais frequentes (VILLEGAS et al, 2011). O *Proteus mirabilis* também se comportou como um dos mais frequentes. Estudo, que também avaliou o perfil de microrganismos isolados, identificou esta enterobactéria, como o organismo mais incidente, representando 22,22% de todos os isolados durante o período de estudo, corroborando com nossos achados (DA CRUZ PADRÃO et al, 2010).

Os achados da presente pesquisa constataram que a *Escherichia coli* foi o décimo microrganismo mais frequente em 2018, considerando os resultados laboratoriais. Estudo espanhol avaliou 102 isolados microbiológicos e constatou que esta bactéria foi a mais frequentemente isolada, representada por 29,4% (BÉJAR-SERRANO et al, 2019). Farah e col. (2019) observaram que a *Escherichia coli* foi o organismo mais frequentemente isolado (36,8%), considerando as culturas que positivaram (FARAH et al, 2019). Já Villegas et al. (2011), observaram que correspondeu a um dos mais comumente frequentes (VILLEGAS et al, 2011), corroborando com os resultados da presente pesquisa.

#### 5.4 INDICADORES DE PROCESSO – CONSUMO E USO

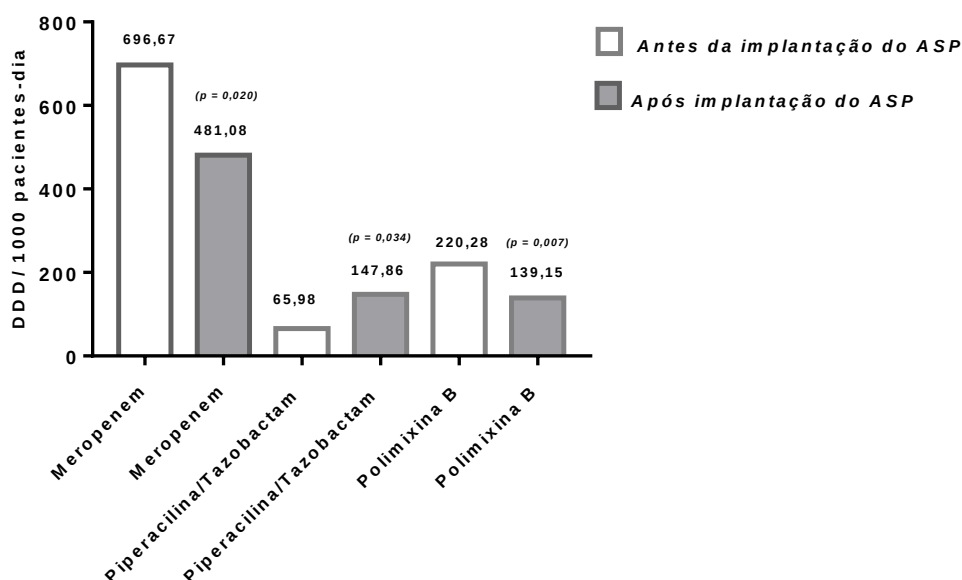
Quanto aos indicadores de processos (medidas de consumo e uso), necessários ao monitoramento dos programas de gerenciamento de antimicrobianos, optou-se pela DDD (BRASIL, 2017) e pela DOT (BRASIL, 2017; CDC, 2019), as quais são importantes medidas para a aferição da qualidade da utilização destes medicamentos em serviços de saúde. Sendo assim, todos os medicamentos constantes na relação padronizada, foram monitorados nos períodos anterior e posterior à implantação do ASP, através dos indicadores DDD e DOT por 1000 pacientes-dia.

Diante do exposto, o presente estudo identificou a DDD média mensal, por 1000 pacientes-dia, em ambos os períodos estudados, de todos os antimicrobianos controlados e utilizados na UTI. Observando-se o período anterior à intervenção do ASP, o medicamento que apresentou maior média mensal da DDD, correspondeu ao carbapenêmico Meropenem ( $696,67 \pm 120,95$ ). O segundo com maior DDD evidenciada se referiu à Vancomicina ( $316,50 \pm 59,89$ ), seguida da Polixima B ( $220,28 \pm 31,65$ ), Cefepima ( $145,64 \pm 80,82$ ), Oxacilina ( $138,61 \pm 133,33$ ), Fluconazol ( $114,99 \pm 113,08$ ), Ceftriaxona ( $114,33 \pm 49,72$ ) e amicacina ( $98,43 \pm 23,11$ ), sendo estes os mais utilizados no primeiro semestre pelos pacientes internados na UTI do estudo. Avaliando-se o segundo semestre, sob a mesma perspectiva, constatou-se que o carbapenêmico Meropenem ( $481,08 \pm 145,23$ ) continuou sendo o antimicrobiano de maior DDD média mensal por 1000 pacientes-dia, seguido da Vancomicina ( $311,71 \pm 89,52$ ). A Piperacilina associada ao Tazobactam teve aumento no segundo semestre

(147,86 ± 37,05) e correspondeu ao terceiro com maior DDD, seguido da Polixima B (139,15 ± 48,91), Oxacilina (119,99 ± 97,70), Cefepima (119,16 ± 49,54), ceftriaxona (83,09 ± 41,17) e amicacina (77,44 ± 22,28). As análises foram realizadas pela aplicação dos testes t-Student com variâncias desiguais e t-Student com variâncias iguais e podem ser observadas na tabela 5.

Comparando-se os dois períodos estudados, identificou-se que alguns antibióticos sofreram alterações na DDD, com significância de 5%, sendo eles o Meropenem, Polimixina B e Piperacilina associada ao Tazobactam. Houve redução, no segundo semestre, após implantação do ASP, da DDD média mensal por 1000 pacientes-dia para o Meropenem (696,67 ± 120,95 *versus* 481,08 ± 145,23, sendo  $p = 0,020$ ), constatada pelo teste t-Student com variâncias desiguais e para a Polimixina B (220,28 ± 31,65 *versus* 147,86 ± 37,05, sendo  $p = 0,007$ ), obtida pelo teste t-Student com variâncias iguais, com significância de 5%. Já para o antibiótico Piperacilina associado ao Tazobactam, houve aumento da DDD média mensal passando de 65,98 ± 73,04 para 147,86 ± 37,05, sendo  $p = 0,034$ , constatada através do teste t-Student com variâncias iguais, com significância de 5%. Os resultados podem ser evidenciados através do gráfico 4.

Gráfico 4 - DDD média mensal dos antibióticos que apresentaram variação com significância de 5%



Fonte: do próprio autor, 2020. (\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%, através do teste t-Student com variâncias desiguais e do teste t-Student com variâncias iguais.

Os demais antimicrobianos não apresentaram variações de consumo com significância estatística, quando comparados os dois períodos.

Todas as DDDs médias dos antimicrobianos que foram monitorados, em ambos os semestres, se encontram relacionadas na Tabela 5, cujos resultados estão expressos, considerando-se a média mensal, o desvio padrão e a mediana, com o respectivo valor de  $p$ . Também foi adotada a codificação ATC e a categorização AWaRe, padronizadas pela OMS. A disposição dos medicamentos na respectiva tabela obedeceu à ordem decrescente, considerando o resultado da DDD correspondente ao segundo semestre.

Tabela 5 - Estatística das variáveis relacionadas à medida de consumo DDD/ 1000 pacientes-dia

| DDD por antimicrobiano |                     |                           | Primeiro semestre        | Segundo semestre         | Valor de p                |
|------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                        |                     |                           | Média ± DP (Mediana)     | Média ± DP (Mediana)     |                           |
| Código ATC             | Classificação AWaRe | Antibióticos              |                          |                          |                           |
| J01DH02                | Vigilância          | Meropenem                 | 696,67 ± 120,95 (696,81) | 481,08 ± 145,23 (485,70) | p <sup>(1)</sup> = 0,020* |
| J01XA01                | Vigilância          | Vancomicina               | 316,50 ± 59,89 (309,71)  | 311,71 ± 89,52 (310,28)  | p <sup>(2)</sup> = 0,915  |
| J01CR05                | Vigilância          | Piperacilina e Tazobactam | 65,98 ± 73,04 (49,18)    | 147,86 ± 37,05 (137,01)  | p <sup>(2)</sup> = 0,034* |
| J01XB02                | Reserva             | Polimixina B              | 220,28 ± 31,65 (220,15)  | 139,15 ± 48,91 (140,40)  | p <sup>(2)</sup> = 0,007* |
| J01CF04                | Acesso              | Oxacilina                 | 138,61 ± 133,33 (116,46) | 119,99 ± 97,70 (112,33)  | p <sup>(2)</sup> = 0,788  |
| J01DE01                | Reserva             | Cefepima                  | 145,64 ± 80,82 (135,37)  | 119,16 ± 49,54 (119,24)  | p <sup>(2)</sup> = 0,509  |
| J01DD04                | Vigilância          | Ceftriaxona               | 114,33 ± 49,72 (107,72)  | 83,09 ± 41,17 (69,70)    | p <sup>(2)</sup> = 0,263  |
| J01GB06                | Acesso              | Amicacina                 | 98,43 ± 23,11 (91,98)    | 77,44 ± 22,28 (83,24)    | p <sup>(1)</sup> = 0,140  |
| J01XD01                | Acesso              | Metronidazol              | 26,98 ± 18,54 (24,19)    | 31,90 ± 24,30 (31,21)    | p <sup>(2)</sup> = 0,702  |
| J01FF01                | Acesso              | Clindamicina              | 28,93 ± 28,88 (30,15)    | 17,07 ± 11,98 (15,94)    | p <sup>(2)</sup> = 0,375  |
| J01MA02                | Vigilância          | Ciprofloxacino            | 10,90 ± 6,28 (9,33)      | 14,80 ± 15,06 (14,58)    | p <sup>(2)</sup> = 0,571  |
| J01MA12                | Vigilância          | Levofloxacino             | 3,86 ± 9,46 (0,00)       | 11,78 ± 17,86 (5,76)     | p <sup>(3)</sup> = 0,394  |
| J01XX08                | Reserva             | Linezolida                | 4,48 ± 7,14 (0,00)       | 8,26 ± 13,91 (0,00)      | p <sup>(3)</sup> = 0,818  |
| J01DD02                | Vigilância          | Ceftazidima               | 0,00 ± 0,00 (0,00)       | 2,94 ± 4,71 (0,00)       | p <sup>(3)</sup> = 0,394  |
| J01DB04                | Acesso              | Cefazolina                | 0,27 ± 0,65 (0,00)       | 1,28 ± 2,04 (0,00)       | p <sup>(3)</sup> = 0,589  |
| J01XA02                | Vigilância          | Teicoplanina              | 0,00 ± 0,00 (0,00)       | 0,42 ± 1,03 (0,00)       | p <sup>(3)</sup> = 0,699  |
| J01AA12                | Reserva             | Tigeciclina               | 4,37 ± 7,14 (0,00)       | 0,00 ± 0,00 (0,00)       | p <sup>(2)</sup> = 0,165  |
| J01MA14                | Vigilância          | Moxifloxacino             | 3,29 ± 7,44 (0,00)       | 0,00 ± 0,00 (0,00)       | p <sup>(2)</sup> = 0,304  |
| J01XB01                | Reserva             | Polimixina E              | 0,72 ± 1,77 (0,00)       | 0,00 ± 0,00 (0,00)       | p <sup>(3)</sup> = 0,699  |
| Código ATC             | Antifúngicos        |                           |                          |                          |                           |
| J02AC02                |                     | Fluconazol                | 114,99 ± 113,08 (71,66)  | 73,50 ± 58,93 (50,00)    | p <sup>(2)</sup> = 0,444  |
| J02AX05                |                     | Micafungina               | 8,99 ± 11,71 (4,51)      | 1,92 ± 4,70 (0,00)       | p <sup>(3)</sup> = 0,310  |
| J02AA01                |                     | Anfotericina B            | 0,61 ± 1,50 (0,00)       | 1,92 ± 3,36 (0,00)       | p <sup>(3)</sup> = 0,699  |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias desiguais

(2) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(3) Através do teste Mann-Whitney.

A DDD é recomendada pela OMS, como indicador para o monitoramento da utilização de medicamentos, bem como para a pesquisa, sendo uma medida de referência para pacientes adultos (WHO, 2020). Binda et al. (2019), demonstraram que na Europa, o monitoramento do consumo de antimicrobianos corresponde a uma estratégia padronizada nos hospitais que implementaram o ASP (BINDA et al, 2019).

Os resultados mostraram redução da DDD para a maioria dos antimicrobianos monitorados. Conclusões semelhantes foram demonstrados por Katsios et al. (2012),

que identificaram declínio da DDD relacionada ao uso de antimicrobianos, assim como Cisneros et al. (2014), que após estudo espanhol, em hospital de ensino com 1252 leitos, também observaram redução, no período pós intervenção do ASP (KATSIOS et al, 2012; CISNEROS et al, 2014). Cook & Gooch et al. (2015), em estudo prospectivo, realizado em um hospital de ensino com 904 leitos, conseguiram evidenciar queda da utilização de antimicrobianos correspondente à 62,8%, ( $p < 0,0001$ ) (COOK, P. P.; GOOCH, M., 2015). Este achado também foi ratificado em estudo realizado por Onorato e col. (2019), que após 1 ano de estudo em hospital de ensino identificaram redução, com significância estatística, da DDD dos antibióticos utilizados no referido serviço (ONORATO et al, 2019). Estes resultados substanciam nossos achados e confirmam que a DDD correspondeu a uma métrica que efetivamente foi adotada para aferição do impacto dos programas de gestão de uso de antimicrobianos, considerando estudos anteriores.

Corroborando com esta conclusão, Borde et al. (2014), considerando modelo de avaliação, antes e depois da implantação do ASP, observaram queda da DDD, com significância de 5%, no uso geral de antibióticos ( $p < 0,0001$ ) (BORDE et al, 2014). Hou e col. (2014), em estudo realizado na China em uma UTI de um hospital terciário de ensino com 700 leitos, também considerando os períodos pré e pós-intervenção do ASP, constataram declínio da DDD/ 100 pacientes-dia, além de melhora dos padrões de resistência microbiana (HOU et al, 2014). De maneira similar, e col. (2015) avaliaram o impacto sobre a utilização de antimicrobianos, após implantação do ASP e perceberam, tendo em vista análise de séries temporais, que a DDD mensal, por 1.000 pacientes-dia, destes medicamentos, sofreu redução importante ( $p < 0,0009$ ) (TAGGART et al, 2015). Kaki et al. (2011), em revisão sistemática, identificaram associação das intervenções do ASP com as reduções do parâmetro DDD de antimicrobianos utilizados na UTI, assim como Knudsen e col. (2014), que demonstraram redução do consumo de antimicrobianos, após intervenção (KAKI et al, 2011; KNUDSEN et al, 2014). Madran e col. (2018) estudando, inclusive, situações clínicas específicas, como neutropenia febril, também conseguiram comprovar o benefício do ASP, demonstrando-se o potencial de impacto positivo destas intervenções (MADRAN et al, 2018). Todos esses estudos corroboram com nossos achados e reforçam a adoção desta métrica como indicador estratégico para medir o impacto da implantação destes programas.

Álvarez-Lerma et al. (2018) relataram reduções no consumo de

antimicrobianos, após o ASP, em estudo realizado em uma UTI de cuidados agudos na Espanha. Encontraram, considerando o indicador DDD, declínio significativo do uso de cefalosporinas ( $p = 0,001$ ), aminoglicosídeos ( $p = 0,001$ ), quinolonas ( $p = 0,001$ ), azoles ( $p = 0,030$ ), anfotericina B associada a lipídeos ( $p = 0,001$ ), e glicopeptídeos ( $p = 0,001$ ), sem diminuição com significância para os carbapenêmicos. O mesmo estudo demonstrou queda no uso de colistina, tigeciclina, penicilinas, equinocandinas, metronidazol e linezolida, sem significância estatística (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018). Estes desfechos corroboram com nossos resultados, principalmente considerando a diminuição da DDD, no segundo semestre, para a ceftriaxona, cefepima, amicacina, ciprofloxacino, fluconazol e anfotericina B, mesmo que não tenha sido evidenciada significância estatística, observando-se ainda redução para tigeciclina e micafungina, quando comparados com os achados de Álvarez-Lerma et al. (2018).

Balkhy e col. (2018) realizaram estudo em UTIs de um hospital terciário da Arábia Saudita, com perfil de pacientes similar aos incluídos no presente estudo, também adotando esta métrica. Os resultados encontrados apontaram os carbapenêmicos como os antibióticos com consumo mais representativo, correspondendo à 21,4% , seguidos de piperacilina/ tazobactam (16,8%), vancomicina (14,9%) e colistina (13,5%), corroborando com nossos achados. O estudo também demonstrou que a utilização de antimicrobianos de amplo espectro é predominante nas UTIs e relativamente maior quando comparada a outras unidades de cuidados intensivos semelhantes, no cenário mundial (BALKHY et al, 2018).

Na UTI do hospital de estudo, o meropenem, foi o antimicrobiano mais utilizado em ambos os períodos. Grau et al. (2019) afirmam que o uso empírico de carbapenêmicos tem aumentado progressivamente nos últimos anos. Este cenário sugere que intervenções efetivas são necessárias a fim de se evitar o uso abusivo desta classe de antibióticos, e o *Stewardship Program* corresponde a um modelo que tem se mostrado ser bem-sucedido, considerando os estudos publicados (GRAU et al, 2019).

Observou-se que mesmo sendo o meropenem o antimicrobiano com maior utilização em ambos os semestres estudados, a implantação do ASP teve impacto substancial em seu consumo, resultando em redução importante no uso deste medicamento. Chang e col. (2017), em estudo similar, demonstraram resultados comparáveis aos constatados na presente pesquisa, evidenciando o impacto positivo

do ASP na utilização de antimicrobianos de amplo espectro (carbapenêmicos), com redução significativa da DDD (CHANG et al, 2017). A identificação do impacto no consumo de meropenem, observando-se os períodos pré e pós-implantação, também foi desenvolvida por Garcia-Rodriguez e col. (2019). Eles demonstraram que é possível a substituição do meropenem por outras alternativas terapêuticas de menor espectro, e portanto a otimização do uso do arsenal farmacoterapêutico (GARCÍA-RODRÍGUEZ et al, 2019). Inserido neste contexto, se constatou a redução da DDD do Meropenem e aumento simultâneo da Piperacilina associada ao Tazobactam, como resultados que merecem destaque. Cappanera e col. (2019), retratando modelo educacional para o uso seguro e eficaz de antimicrobianos, realizaram estudo na UTI de um Hospital da Itália e também buscaram como uma de suas variáveis monitoradas, a determinação da DDD. A pesquisa mostrou tendência à redução do uso de carbapenêmicos, paralelo ao aumento do uso de Piperacilina/Tazobactam (CAPPANERA et al, 2019), corroborando com os achados da presente pesquisa. É importante considerar que houve limitação de acesso deste betalactâmico associado ao inibidor de betalactamase, na ocasião do estudo, tendo em vista dificuldades de disponibilidade no mercado. Este fato provavelmente limitou o seu uso no primeiro semestre com possível interferência nos respectivos resultados, e sugeriu tendências de aumento de consumo no período pós-intervenção do ASP.

É fundamental destacarmos que a DOT vem sendo preferida em relação a DDD, sendo adotada para aprimoramento da análise e, portanto, melhor acompanhamento do uso de antimicrobianos de forma geral (BRASIL, 2017; CDC 2019).

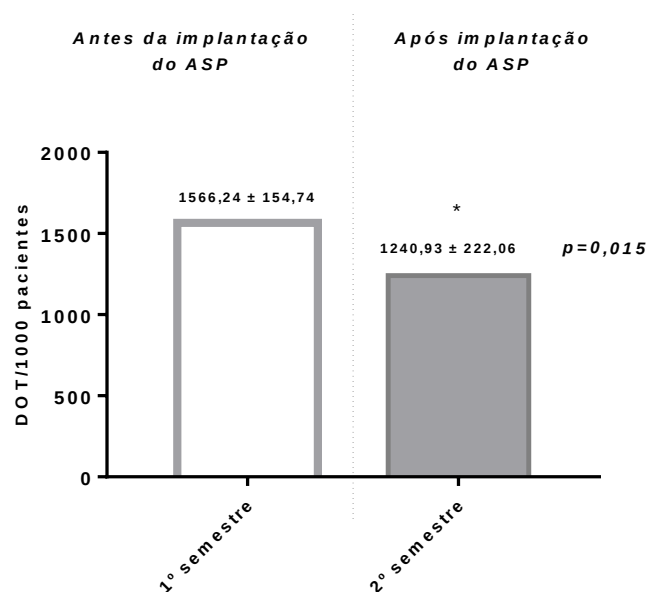
Diante do exposto, foi evidenciada a DOT por 1000 pacientes-dia de maneira global, para todos os antimicrobianos controlados pelo Serviço de Farmácia Hospitalar e CCIH da instituição, que foram consumidos na UTI adulto do hospital de estudo, em 2018, correspondendo exatamente à mesma relação de referência para a obtenção da DDD.

O número total de dias acumulados de tratamento, envolvendo os antimicrobianos na UTI, correspondeu a 14.238 durante o ano de 2018, sendo 7.911 dias de uso no primeiro semestre e 6.327, correspondentes ao segundo semestre.

Após análise, os resultados confirmaram diminuição estatisticamente significativa da média mensal da DOT global, por 1000 pacientes-dia, na UTI do Hospital de estudo, no período pós-intervenção ( $1.566,24 \pm 154,74$  versus  $1.240,93 \pm$

222,06), sendo  $p = 0,015$ , constatado através do teste t-Student com variâncias iguais, com significância de 5%, conforme pode ser evidenciado no gráfico 5.

Gráfico 5 - DOT Global média mensal da UTI de estudo em 2018



Fonte: do próprio autor, 2020. (\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%, através do teste t-Student com variâncias iguais.

Além da identificação da média mensal da DOT global, optou-se pelo monitoramento da média mensal da DOT individual por antimicrobiano, com a finalidade de se possibilitar avaliação mais detalhada do manejo destes medicamentos durante o período de estudo. No primeiro semestre, identificou-se que os valores médios mais elevados correspondentes às DOTs individuais englobaram os antimicrobianos Meropenem ( $470,00 \pm 65,92$ ), Vancomicina ( $375,30 \pm 48,58$ ), Polixima B ( $190,57 \pm 25,44$ ), Cefepima ( $124,97 \pm 64,74$ ), Amicacina ( $100,49 \pm 20,46$ ) e Ceftriaxona ( $88,53 \pm 34,57$ ). Quando avaliado o segundo semestre, observou-se que as maiores médias mensais da DOT foram identificadas para os antibióticos Meropenem ( $333,15 \pm 76,72$ ), Vancomicina ( $282,78 \pm 66,50$ ), Polimixina B ( $123,62 \pm 35,64$ ), Piperacilina e Tazobactam ( $122,23 \pm 28,48$ ), Cefepima ( $88,14 \pm 41,22$ ) e amicacina ( $82,44 \pm 28,05$ ), constatadas pelo teste t-Student com variâncias iguais.

Quando comparados os dois semestres, anterior e posterior à implantação do *Stewardship Program*, observou-se variações, com significância de 5%, das médias mensais da DOT para alguns antibióticos, sendo eles Meropenem, Vancomicina, Polimixina B e Piperacilina associada ao Tazobactam.

A DOT do meropenem, antimicrobiano com mais dias de terapia na UTI de estudo, apresentou redução, passando de  $470,00 \pm 65,92$ , no 1º semestre, para  $333,15 \pm 76,72$ , no 2º semestre, com  $p = 0,008$ . A DOT da vancomicina também sofreu diminuição na média mensal, no segundo semestre, passando de  $375,30 \pm 48,58$  para  $282,78 \pm 66,50$ , sendo  $p = 0,020$ , assim como a DOT da Polimixina B que variou de  $190,57 \pm 25,44$ , no período pré-intervenção para  $123,62 \pm 35,64$ , no período pós-intervenção, sendo  $p = 0,004$ . Uma variação importante da média mensal da DOT por 1000 pacientes-dia, que resultou em aumento de seu uso no segundo semestre, foi observada para o antibiótico Piperacilina associada ao Tazobactam, provavelmente pelos motivos já expostos. A média da DOT passou de  $48,38 \pm 46,29$ , no período anterior à implantação para  $122,23 \pm 28,48$ ,  $p = 0,008$ . Para as análises estatísticas das DOTs do Meropenem, Vancomicina, Polimixina B e da Piperacilina associada ao Tazobactam foi aplicado o teste t-Student com variâncias iguais, com significância de 5%. Os demais antimicrobianos não apresentaram variações de médias mensais, com significância estatística, quando comparados os dois períodos.

Todas as DOTs médias mensais dos antimicrobianos que foram monitorados, durante o período de estudo, em ambos os semestres, se encontram relacionadas na Tabela 6, cujos resultados estão expressos, considerando-se a média mensal, o desvio padrão e a mediana, com o respectivo valor de  $p$ , com significância de 5%, consideradno os testes t-Student com variâncias iguais e Mann-Whitney. Também foi adotada a codificação ATC e a categorização AWaRe, padronizadas pela OMS. A disposição dos medicamentos na respectiva tabela obedeceu à ordem decrescente, considerando o resultado da DOT correspondente ao segundo semestre.

Tabela 6 - Estatística das variáveis relacionadas à medida de uso (DOT) global e por antimicrobiano

| DOT Global e por antimicrobiano |                     |                           | Primeiro semestre          | Segundo semestre           | Valor de p                |
|---------------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Variável                        |                     |                           | Média ± DP (Mediana)       | Média ± DP (Mediana)       |                           |
| DOT global                      |                     |                           | 1566,24 ± 154,74 (1608,68) | 1240,93 ± 222,06 (1245,76) | p(1) = 0,015*             |
| Código ATC                      | Classificação AWARe | DOT por Antibiótico       |                            |                            |                           |
| J01DH02                         | Vigilância          | Meropenem                 | 470,00 ± 65,92 (488,71)    | 333,15 ± 76,72 (341,42)    | p <sup>(1)</sup> = 0,008* |
| J01XA01                         | Vigilância          | Vancomicina               | 375,30 ± 48,58 (369,98)    | 282,78 ± 66,50 (271,72)    | p <sup>(1)</sup> = 0,020* |
| J01XB02                         | Reserva             | Polimixina B              | 190,57 ± 25,44 (188,81)    | 123,62 ± 35,64 (128,90)    | p <sup>(1)</sup> = 0,004* |
| J01CR05                         | Vigilância          | Piperacilina e Tazobactam | 48,38 ± 46,29 (46,23)      | 122,23 ± 28,48 (113,48)    | p <sup>(1)</sup> = 0,008* |
| J01DE01                         | Reserva             | Cefepima                  | 124,97 ± 64,74 (110,37)    | 88,14 ± 41,22 (81,22)      | p <sup>(1)</sup> = 0,267  |
| J01GB06                         | Acesso              | Amicacina                 | 100,49 ± 20,46 (93,70)     | 82,44 ± 28,05 (95,05)      | p <sup>(1)</sup> = 0,231  |
| J01DD04                         | Vigilância          | Ceftriaxona               | 88,53 ± 34,57 (86,41)      | 65,39 ± 31,38 (55,30)      | p <sup>(1)</sup> = 0,253  |
| J01XD01                         | Acesso              | Metronidazol              | 20,60 ± 18,27 (15,23)      | 32,96 ± 25,16 (31,21)      | p <sup>(1)</sup> = 0,354  |
| J01CF04                         | Acesso              | Oxacilina                 | 23,85 ± 22,34 (19,41)      | 20,00 ± 16,28 (18,72)      | p <sup>(1)</sup> = 0,740  |
| J01FF01                         | Acesso              | Clindamicina              | 24,62 ± 18,48 (24,97)      | 14,72 ± 9,43 (13,83)       | p <sup>(1)</sup> = 0,270  |
| J01MA02                         | Vigilância          | Ciprofloxacino            | 14,26 ± 12,06 (9,22)       | 10,96 ± 11,35 (9,96)       | p <sup>(1)</sup> = 0,636  |
| J01XX08                         | Reserva             | Linezolida                | 4,48 ± 7,14 (0,00)         | 8,26 ± 13,91 (0,00)        | p <sup>(2)</sup> = 0,818  |
| J01MA12                         | Vigilância          | Levofloxacino             | 3,86 ± 9,46 (0,00)         | 6,02 ± 9,85 (0,00)         | p <sup>(2)</sup> = 0,818  |
| J01DD02                         | Vigilância          | Ceftazidima               | 2,30 ± 5,64 (0,00)         | 1,19 ± 2,92 (0,00)         | p <sup>(2)</sup> = 0,937  |
| J01DB04                         | Acesso              | Cefazolina                | 0,20 ± 0,49 (0,00)         | 0,96 ± 1,53 (0,00)         | p <sup>(2)</sup> = 0,589  |
| J01XA02                         | Vigilância          | Teicoplanina              | 0,00 ± 0,00 (0,00)         | 0,84 ± 2,07 (0,00)         | p <sup>(2)</sup> = 0,699  |
| J01XB01                         | Reserva             | Polimixina E              | 2,19 ± 5,36 (0,00)         | 0,00 ± 0,00 (0,00)         | p <sup>(2)</sup> = 0,699  |
| J01AA12                         | Reserva             | Tigeciclina               | 2,19 ± 3,57 (0,00)         | 0,00 ± 0,00 (0,00)         | p <sup>(2)</sup> = 0,394  |
| J01MA14                         | Vigilância          | Moxifloxacino             | 0,21 ± 0,53 (0,00)         | 0,00 ± 0,00 (0,00)         | p <sup>(2)</sup> = 0,699  |
| Código ATC                      | DOT por antifúngico |                           |                            |                            |                           |
| J02AC02                         | Fluconazol          |                           | 56,32 ± 43,67 (46,45)      | 40,72 ± 26,27 (29,30)      | p <sup>(1)</sup> = 0,470  |
| J02AX05                         | Micafungina         |                           | 8,99 ± 11,71 (4,50)        | 3,26 ± 5,17 (0,00)         | p <sup>(2)</sup> = 0,485  |
| J02AA01                         | Anfotericina B      |                           | 0,96 ± 2,35 (0,00)         | 0,00 ± 0,00 (0,00)         | p <sup>(2)</sup> = 0,699  |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste Mann-Whitney

Nossos dados confirmam estudos anteriores que apontaram redução importante da DOT, embora existam diferenças entre os estudos e na avaliação dos respectivos impactos. Álavarez-Lerma et al. (2018), em estudo similar, realizado em uma UTI europeia, também evidenciaram implicações semelhantes, com importante redução dos dias de uso de antimicrobianos, mensurados através da DOT, em pacientes graves, após intervenção do ASP (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018). Sengel e col. (2019), também observaram redução significativa da DOT, após estudo desenvolvido com ênfase em auditoria prospectiva e *feedback*, além de pré-

autorização de tratamentos antibióticos de uso restrito, elementos essenciais para a implementação de programas como este (SENGEL et al, 2019). Balkhy et al. (2018), após estudo realizado em UTI e adoção da métrica DOT por 1000 pacientes-dia, também afirmaram ter encontrado resultados semelhantes aos elucidados na presente pesquisa, tendo sido abreviados os dias de tratamento, durante o período estudado (BALKHY et al, 2018).

A redução do uso de antibióticos eleitos para monitoramento e controle, bem como o aumento da utilização daqueles de menor espectro, podem ser resultantes de intervenções precoces, realizadas de maneira efetiva. Honda et al. (2018), demonstraram o impacto destas intervenções envolvendo o uso de carbapenêmicos, utilizando como medida de uso o indicador DOT por 1000 pacientes-dia, atestando redução deste indicador para estes antibióticos, reforçando nossos resultados obtidos para o meropenem (HONDA et al, 2018). Esse achado é interessante, tendo em vista que o uso excessivo de carbapenêmicos tem ocasionado a seleção de bactérias resistentes, de difícil tratamento (PALWE, S., KHOBRADE, K., KHARAT, A. S., 2019).

A redução da DOT do meropenem, bem como da vancomicina são resultados promissores, pois pode significar um fator contribuinte para o combate contra o desenvolvimento da resistência microbiana, problema que tanto tem trazido preocupação aos profissionais e autoridades sanitárias nacionais e internacionais. Esse entendimento é baseado no raciocínio de que o menor tempo de exposição à antibioticoterapia pode representar menos risco de desenvolvimento de resistência. Os estudos têm demonstrado que utilizar carbapenêmicos nos últimos 30 dias ou ainda ser exposto à terapia antibiótica com cobertura anti-MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), se referem a fatores de risco ligados ao desenvolvimento de resistência, situação que leva a altos índices de morbi mortalidade (RICHTER ET AL, 2019). Inserido neste contexto, optar por tratamentos alternativos ao uso de carbapenêmicos, sem comprometer os desfechos clínicos corresponde a uma ação que deve ser incentivada e esta é uma das propostas do ASP. Luyt et al. (2019), demonstraram que o desfecho de pacientes que receberam tratamento para o combate de infecções graves causadas por enterobactérias produtoras de ESBL, sendo tratados ou não com carbapenêmicos, foram considerados comparáveis (LUYT et al, 2019). Logo, não optar, necessariamente por tratar com carbapenêmicos não está associado a piores desfechos clínicos. O estudo ainda verificou a falha de

tratamento em 30 dias, as taxas de recorrência de infecção provocada por estas enterobactérias e a taxa de mortalidade dos pacientes incluídos no estudo, sendo todos os resultados considerados comparáveis, para as terapias que envolveram ou não o uso de carbapenêmicos (LUYT et al, 2019). Permanecendo neste contexto, Chamieh et al. (2019), demonstraram que achados microbiológicos sugerem fortemente que usar mais carbapenêmico facilita a sobrevivência de isolados de *A. baumannii* e que ações direcionadas para a redução da utilização desta classe, interrompem um ciclo consciente (CHAMIEH et al, 2019). Essas conclusões sugerem ainda mais relevância a estes achados, considerando que o *Acinetobacter baumannii* correspondeu aos organismos mais frequentemente isolado na UTI de estudo em 2018.

Os resultados demonstraram diminuição da DOT para antibióticos de amplo espectro, corroborando com a literatura relacionada. Yamada et al. (2019), em estudo semelhante também procurou medir o impacto dos resultados após implantação do ASP, apontando redução importante da DOT de antibióticos de maior espectro, observando redução semelhante aos nossos achados. O mesmo estudo ainda traz a evidência de aumento da DOT para a piperacilina/tazobactam, mesmo se tratando de um antibiótico de largo espectro, o que também corrobora com nossas conclusões (YAMADA et al, 2019). Nestes casos, pode haver também, relação com os motivos já apresentados, especificamente relacionados a este antibiótico.

Tiszai-Szucs e col. (2019), em estudo realizado em uma UTI geral na Irlanda, baseado em auditorias diárias multidisciplinares, também evidenciando redução significativa da DOT para a Vancomicina, com aumento do número de prescrições da linezolida, neste caso, sem elevação com significância estatística, da DOT para o respectivo medicamento (TISZAI-SZUCS et al, 2018). Comportamento equivalente foi identificado em nossos resultados, após implantação do ASP na UTI de estudo, com diminuição significativa para a DOT da vancomicina e aumento, ainda que sem significância estatística para a linezolida.

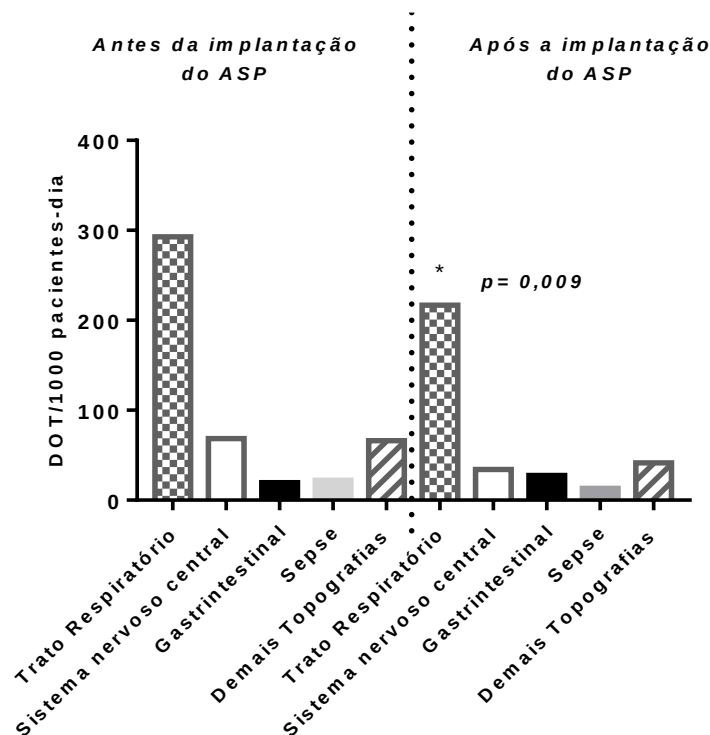
Quanto à DOT individual dos antifúngicos, observou-se redução após implantação do ASP. Martín-Gutiérrez e col. (2020) também constataram em seu estudo que após a intervenção do ASP, houve otimização da utilização de antifúngicos com importante redução de uso que persistiu sem aumento da incidência e mortalidade relacionadas à candidemia hospitalar adquirida (MARTÍN-GUTIÉRREZ et al, 2020). Ioannidis et al. (2020) ratificaram que a presença de um time multidisciplinar,

prevendo especialista em controle de infecção e farmacêutico clínico, contribuiria com o uso de agentes antifúngicos de amplo espectro em terapias empíricas, intervindo, inclusive no controle do descalonamento, racionalizando custos e prevenindo o aparecimento de espécies resistentes (IOANNIDIS et al, 2020).

A redução da DOT além de ter um impacto importante, do ponto de vista epidemiológico e clínico, pode ser relevante no contexto da segurança do paciente. Hagiyo et al. (2019), demonstraram os riscos que podem estar associados ao uso de antibióticos de amplo espectro. Relataram a ocorrência de eventos adversos relacionados aos antibióticos meropenem, piperacilina/tazobactam e vancomicina, destacando manifestações tais como, gastrintestinais, hepato-biliares, dermatológicas e renais (HAGIYA et al, 2019). Esses achados corroboram com a importância e a necessidade de diminuição da DOT, que se traduz em tempo de exposição, cabendo ressaltar que esta prática não deverá resultar em prejuízo clínico. Bauer et al. (2019), também identificaram ocorrência de eventos adversos após terapia antibiótica sistêmica. Relataram que 20% dos casos estavam associados a, pelo menos a ocorrência de um evento adverso, sendo este mesmo percentual, observado no grupo com prescrição inadequada, em que os antibióticos não tinham indicação clínica de uso. Quando falamos em uso não apropriado, o problema se torna ainda mais alarmante, tendo em vista que situações desta natureza contribuem para o desenvolvimento de resistência (BAUER et al, 2019). Observou-se que o meropenem correspondeu ao medicamento com a maior DOT em ambos os períodos estudados. Por esta razão, e considerando ainda sua relevância e impacto clínico e epidemiológico, identificou-se a DOT do meropenem considerando a topografia da infecção. Quando avaliadas as médias mensais da DOT do meropenem, por 1000 pacientes-dia, observou-se que a topografia com mais “Dias de Terapia” correspondeu ao Trato Respiratório, seguido do Sistema Nervoso Central, Gastrintestinal e Seps. Os demais tipos, representados pela minoria, foram agrupados na categoria “Demais topografias”. Quando comparados os dois períodos, anterior e posterior à intervenção, evidenciou-se que houve diminuição da média mensal da DOT para todas as categorias quantificadas, exceto para a topografia Gastrintestinal, que apresentou aumento da DOT no período posterior à implantação, passando de  $19,64 \pm 19,50$  para  $27,56 \pm 18,74$ ,  $p = 0,489$ , comprovado pelo teste t-Student com variâncias iguais. A média mensal da DOT para o Trato Respiratório diminuiu no segundo semestre, e foi a única variação, entre os períodos, que aconteceu com

significância de 5%, passando de  $292,71 \pm 42,62$  para  $216,72 \pm 38,93$ , sendo  $p = 0,009$ , considerando o teste t-Student com variâncias iguais. As DOTs do meropenem para as topografias Sistema Nervoso Central ( $68,58 \pm 42,41$  *versus*  $34,02 \pm 29,76$ ) e Sepses ( $22,11 \pm 13,23$  *versus*  $13,29 \pm 17,30$ ), também diminuíram, quando comparados os dois períodos, no entanto, sem significância estatística, segundo o teste t-Student com variâncias iguais. De maneira geral, o mesmo aconteceu com a DOT para a categoria “Demais Topografias”, caracterizando-se pela redução no segundo semestre ( $66,31 \pm 53,46$  *versus*  $41,56 \pm 27,48$ ), tendo vista o teste t-Student com variâncias desiguais, sem significância de 5%. Os respectivos resultados podem ser evidenciados conforme gráfico 6.

Gráfico 6 - DOT do meropenem por topografia da Infecção



Fonte: do próprio autor, 2020. (\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%, através do teste t-Student com variâncias iguais e t-Student com variâncias desiguais.

As DOTs do meropenem, por topografia de infecção, estão discriminadas na tabela 7, cujos resultados estão expressos em média mensal por semestre, com desvio padrão e mediana e seu respectivo valor de  $p$ . A disposição das topografias na

respectiva tabela obedeceu à ordem decrescente, considerando o resultado da DOT por topografia específica, correspondente ao segundo semestre.

Tabela 7 - Estatística da variável relacionada à DOT do meropenem por topografia da Infecção

| <b>Variável</b>           | <b>Primeiro semestre</b> | <b>Segundo semestre</b> | <b>Valor de p</b>         |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                           | Média ± DP (Mediana)     | Média ± DP (Mediana)    |                           |
| <b>DOT do</b>             |                          |                         |                           |
| <b>Meropenem por</b>      |                          |                         |                           |
| <b>topografia de</b>      |                          |                         |                           |
| <b>infecção</b>           |                          |                         |                           |
| <b>Trato Respiratório</b> | 292,71 ± 42,62 (294,10)  | 216,72 ± 38,93 (215,44) | p <sup>(1)</sup> = 0,009* |
| <b>Sistema nervoso</b>    | 68,58 ± 42,41 (73,68)    | 34,02 ± 29,76 (34,56)   | p <sup>(1)</sup> = 0,133  |
| <b>central</b>            |                          |                         |                           |
| <b>Gastrintestinal</b>    | 19,64 ± 19,50 (16,48)    | 27,56 ± 18,74 (34,49)   | p <sup>(1)</sup> = 0,489  |
| <b>Sepse</b>              | 22,11 ± 13,23 (20,43)    | 13,29 ± 17,30 (5,76)    | p <sup>(1)</sup> = 0,345  |
| <b>“Demais</b>            | 66,31 ± 53,46 (55,30)    | 41,56 ± 27,48 (39,29)   | p <sup>(2)</sup> = 0,345  |
| <b>Topografias”</b>       |                          |                         |                           |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

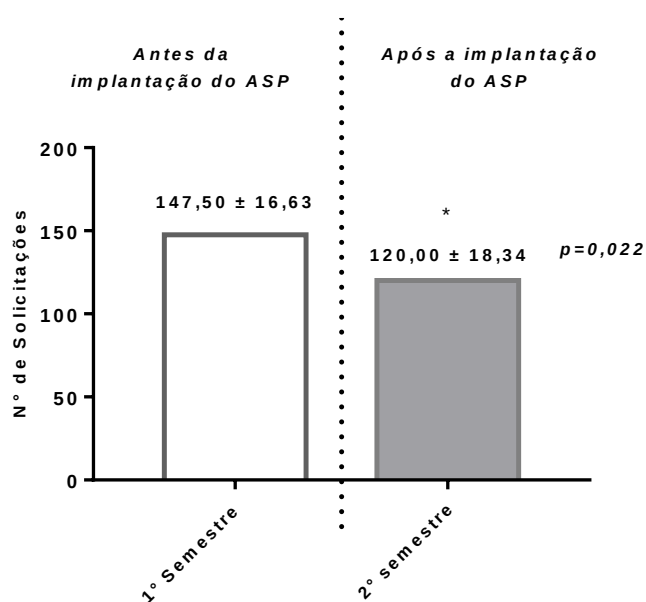
(2) Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

Os resultados demonstraram que a topografia de infecção mais frequente correspondeu à Respiratória. Publicações anteriores, com ênfase neste objetivo, ratificaram nossas conclusões. Da Cruz Padrão et al. (2010), em estudo envolvendo 26 ocorrências de Infecção Hospitalar, constataram que o trato respiratório, correspondeu à topografia mais periódica, representando 44% dos casos (DA CRUZ PADRÃO et al, 2010). Lakoh e col. (2020) evidenciaram que 15,1% das prescrições estavam voltadas para o tratamento de pneumonia (LAKOH et al, 2020). Porto e col. (2019), também apontaram predominância desta topografia, que se apresentou como sendo a mais comum dentre as infecções diagnosticadas, representando 29,2% de todos os casos (PORTO et al, 2019). Sengel et al. (2019), também identificaram o trato respiratório como sendo a topografia mais frequente, representando 34% de todos os casos avaliados, corroborando com nossos resultados (Sengel et al, 2019).

O estudo também se propôs, com a finalidade de medir a frequência de prescrição de antimicrobianos nos dois períodos, a avaliar o total de solicitações de abertura de tratamento, tanto de forma global quanto individual por medicamento. Ao longo do ano de 2018 foram realizadas 1.605 solicitações de tratamentos com antimicrobianos monitorados pela CCIH, sendo 885, no primeiro semestre e 720, no segundo.

Observando-se o total de casos de solicitação de antimicrobianos, foi possível evidenciar redução na quantidade média mensal de tratamentos iniciados no 2º semestre ( $120,00 \pm 18,34$ ), quando comparado ao 1º ( $147,50 \pm 16,63$ ), sendo  $p = 0,022$ , com significância de 5%, constatada pelo teste t-Student com variâncias iguais, cujo resultado se encontra representado através do gráfico 7.

Gráfico 7 - Média mensal de solicitações de antimicrobianos na UTI em 2018



Fonte: do próprio autor, 2020. (\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%, através do teste t-Student com variâncias iguais.

A avaliação também considerou a quantificação por antimicrobiano monitorado individualmente, e esclareceu que o Meropenem, a Amicacina, a Polimixina B e a Piperacilina/Tazobactam sofreram variações com significância, após comparação de ambos os semestres.

O Meropenem correspondeu ao medicamento mais solicitado, tendo sido observada

diminuição da quantidade média mensal de casos, após comparação entre os semestres estudados ( $39,67 \pm 4,37$ , no primeiro *versus*  $27,33 \pm 6,44$ , no segundo) sendo  $p = 0,003$ . A Amicacina também apresentou diminuição de solicitações, quando comparados os dois períodos, ( $11,33 \pm 2,07$  *versus*  $8,50 \pm 2,07$ , com  $p = 0,039$ ), assim como a Polimixina B ( $16,67 \pm 2,50$  *versus*  $9,33 \pm 2,80$ , sendo  $p = 0,001$ ). Já o antibiótico Piperacilina/Tazobactam, teve sua média de solicitações aumentada no segundo período, quando comparado ao primeiro ( $5,33 \pm 5,05$  *versus*  $13,50 \pm 3,78$ , sendo  $p = 0,010$ ). Em todos os casos, os resultados foram elucidados através do teste t-Student com variâncias iguais, com significância de 5%. Para os demais antimicrobianos, de maneira geral, foi constatada queda da quantidade média mensal de solicitações de abertura de tratamento no período pós implantação do ASP, quando comparado ao período pré-implantação, sem significância estatística, podendo ser observadas na tabela 8, a qual discrimina média mensal, desvio padrão e mediana, com o respectivo valor de  $p$ , sendo adotada a codificação ATC e a categorização AWaRe, padronizadas pela OMS. A disposição dos resultados na referida tabela, obedeceu à ordem decrescente, considerando o total de solicitação de cada antimicrobiano, correspondente ao segundo semestre.

Tabela 8 - Estatísticas das variáveis relacionadas ao total de solicitação de antimicrobianos

| Variáveis                                                         |                            |                                                    | Primeiro semestre          | Segundo semestre           | Valor de p |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|
|                                                                   |                            |                                                    | Média ± DP (Mediana)       | Média ± DP (Mediana)       |            |
| <b>Média mensal de solicitação de antimicrobianos</b>             |                            |                                                    | 147,50 ± 16,63<br>(151,00) | 120,00 ± 18,34<br>(114,50) | p = 0,022* |
| <b>Código ATC</b>                                                 | <b>Classificação AWARe</b> | <b>Média mensal de solicitação por antibiótico</b> |                            |                            |            |
| <b>J01DH02</b>                                                    | Vigilância                 | Meropenem                                          | 39,67 ± 4,37 (40,00)       | 27,33 ± 6,44 (26,50)       | p = 0,003* |
| <b>J01XA01</b>                                                    | Vigilância                 | Vancomicina                                        | 31,00 ± 5,25 (30,50)       | 25,00 ± 6,48 (22,50)       | p = 0,109  |
| <b>J01CR05</b>                                                    | Vigilância                 | Piperacilina e Tazobactam                          | 5,33 ± 5,05 (4,50)         | 13,50 ± 3,78 (12,00)       | p = 0,010* |
| <b>J01DE01</b>                                                    | Reserva                    | Cefepima                                           | 14,33 ± 6,44 (13,50)       | 12,67 ± 7,84 (11,00)       | p = 0,696  |
| <b>J01XB02</b>                                                    | Reserva                    | Polimixina B                                       | 16,67 ± 2,50 (16,00)       | 9,33 ± 2,80 (10,00)        | p = 0,001* |
| <b>J01GB06</b>                                                    | Acesso                     | Amicacina                                          | 11,33 ± 2,07 (11,00)       | 8,50 ± 2,07 (8,50)         | p = 0,039* |
| <b>J01DD04</b>                                                    | Vigilância                 | Ceftriaxona                                        | 10,83 ± 3,76 (11,00)       | 7,83 ± 3,54 (7,00)         | p = 0,186  |
| <b>J01XD01</b>                                                    | Acesso                     | Metronidazol                                       | 3,83 ± 2,48 (3,50)         | 3,50 ± 3,08 (3,00)         | p = 0,841  |
| <b>J01FF01</b>                                                    | Acesso                     | Clindamicina                                       | 3,00 ± 2,00 (4,00)         | 2,00 ± 1,41 (2,00)         | p = 0,341  |
| <b>J01CF04</b>                                                    | Acesso                     | Oxacilina                                          | 2,50 ± 2,26 (2,00)         | 2,00 ± 1,79 (1,50)         | p = 0,680  |
| <b>J01MA02</b>                                                    | Vigilância                 | Ciprofloxacino                                     | 1,67 ± 0,82 (1,50)         | 1,33 ± 1,21 (1,50)         | p = 0,588  |
| <b>Código ATC</b>                                                 |                            | <b>Média mensal de solicitação por antifúngico</b> |                            |                            |            |
| <b>J02AC02</b>                                                    |                            | Fluconazol                                         | 4,67 ± 2,94 (4,00)         | 4,17 ± 2,14 (3,50)         | p = 0,743  |
| <b>Média mensal de solicitação para os demais antimicrobianos</b> |                            |                                                    | 2,67 ± 1,37 (3,00)         | 2,83 ± 1,94 (2,50)         | p = 0,867  |

Fonte: do próprio autor, 2020.

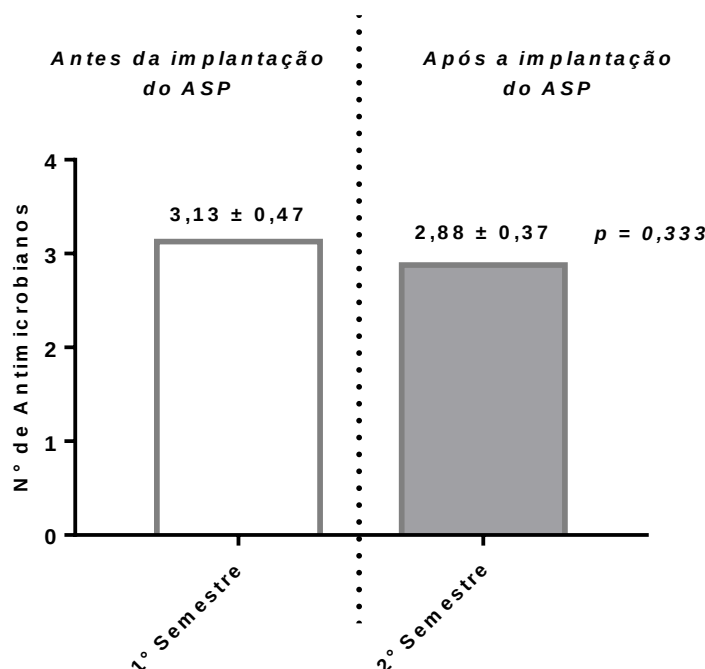
(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Os resultados apontaram que os antibióticos de amplo espectro foram os mais solicitados. Porto e col. (2019), em estudo nacional, também identificaram perfil semelhante, no que se refere à utilização de antibiótico de última linha, afirmando que meropenem (12,3%) e vancomicina (10,3%), estavam entre os mais prescritos, considerando a perspectiva de se traçar o perfil de uso destes medicamentos em 18 hospitais no país (PORTO et al, 2019).

Ainda visando identificação do perfil de uso de antimicrobianos na UTI, durante o período de estudo, observou-se a quantidade média destes medicamentos utilizada por paciente e comparou-se os dois períodos. Foi possível evidenciar redução desta variável, após intervenção do ASP, passando de 3,13 ± 0,47 (mediana = 3) para 2,88 ± 0,37 (mediana = 2,81), sendo p = 0,333, sem diferença estatística, aplicando-se o teste t-Student com variâncias iguais, conforme gráfico 8.

Gráfico 8 - Média mensal de uso de antimicrobianos por paciente



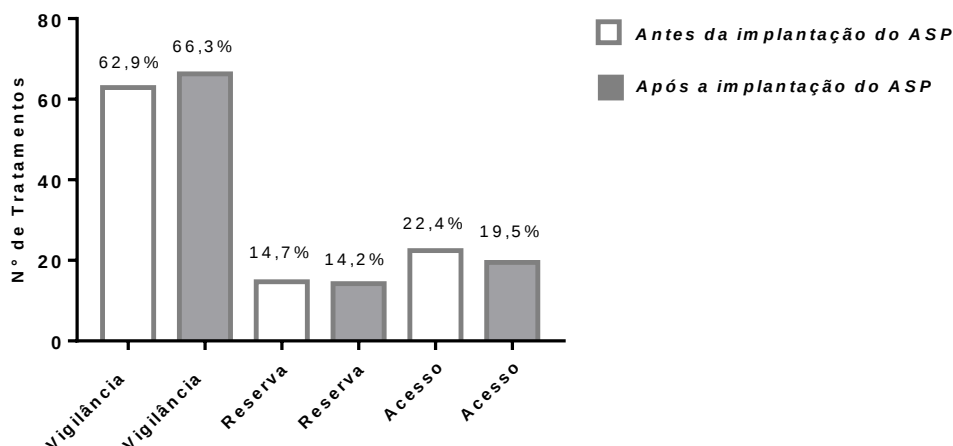
Fonte: do próprio autor, 2020. (\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%, teste t-Student com variâncias iguais.

Os resultados apontaram uso, em ambos os semestres avaliados, de uma média maior que 2 antimicrobianos por paciente. O uso destes medicamentos corresponde à principal intervenção no manejo de pacientes acometidos por infecção. Porto et al. (2019), em estudo multicêntrico, tendo em vista a escassez de dados nacionais, verificaram o perfil de uso de antimicrobianos, considerando uma amostra de 1.801 pacientes e verificaram que 42,5% receberam, pelo menos, dois destes medicamentos, corroborando com nossos achados (PORTO et al, 2019). A presente pesquisa demonstrou que houve declínio da quantidade média mensal de antimicrobianos utilizada por paciente, após implantação do ASP. Este indicador pode representar uma tendência de diminuição de uso destes medicamentos tão amplamente consumidos e pode representar um parâmetro de qualidade associado a outras variáveis de desfecho. Essa hipótese foi mencionada por Scott e col. (2017), em revisão sistemática, os quais identificaram que é provável que o menor uso de antimicrobianos, em pacientes acometidos por doenças infecciosas, não aumente a mortalidade, sendo ainda capaz de contribuir com a redução do tempo de permanência hospitalar (SCOTT et al, 2017).

Inserido neste contexto, os achados da presente pesquisa ganham relevância e importância clínica. Ainda observando o perfil de uso, os antibióticos monitorados que foram utilizados durante o período de estudo, foram agrupados da seguinte forma: Acesso, Reserva e Vigilância, obedecendo à categorização AWaRe, padronizada pela OMS. Quando avaliamos, considerando o número de aberturas de tratamento, e estratificamos por categoria AwaRe, observamos que a maioria dos antibióticos solicitados durante o ano de 2018, correspondeu aos do tipo “Vigilância”, totalizando 993 tratamentos, sendo 535 no período pré-intervenção e 458, no período pós-intervenção. Em seguida, vieram os antibióticos de “Reserva”, que foram solicitados 326 vezes em 2018, sendo 191 casos registrados no primeiro semestre e 135, no segundo. Por fim, os antibióticos classificados como “Acesso”, representaram o grupo prescrito com menor frequência, dentre os antimicrobianos monitorados, sendo 223 solicitações, 125 no período anterior à implantação do programa e 98 no período posterior.

Para as três categorias, foi observada diminuição do número de solicitações de tratamento, quando comparados os dois períodos em que se realizou o estudo. Não foram observadas relevantes variações das médias percentuais entre os grupos, após comparações entre os semestres. Observou-se discreta tendência de aumento para os antibióticos da categoria “Vigilância”, que passaram de 62,9% para 66,3%, no segundo semestre, e menor tendência de declínio para os das categorias “Reserva” e “Acesso”. Estas variações podem ser identificadas no gráfico 9.

Gráfico 9 - Percentual de tratamentos solicitados considerando a categorização AWARe



Fonte: do próprio autor, 2020.

Os achados demonstraram perfil de utilização de antibióticos na UTI de estudo, segundo a classificação AWARe, com superioridade para os medicamentos de Vigilância, seguidos dos classificados como sendo de Acesso e de Reserva. Segundo a OMS, em relatório que reuniu informações mundiais, referentes ao período de 2016 a 2018, correspondente a 65 países e regiões, a categoria “Acesso” representou mais de 50% dos antibióticos consumidos, enquanto os de “Vigilância” apresentaram variação (20 a 50%), dependendo do país. Já os de “Reserva”, foram representados por menos de 2% do total de antibióticos utilizados pela maior parte dos países desenvolvidos, não tendo sido disponibilizada esta informação pela maioria dos países em desenvolvimento (WHO, 2018). Os antibióticos de “Reserva” foram apontados como os de menor utilização, o que corrobora com nossos achados, assim como os de “Vigilância”, considerando as variações. Este relatório incluiu também o consumo ambulatorial de antibióticos, não sendo específico para pacientes submetidos a cuidados intensivos, como foi o caso do presente estudo. Ainda assim, trata-se de uma medida de padronização que pode auxiliar no monitoramento do uso de antibióticos (WHO, 2018).

Essa classificação tem sido adotada por pesquisas que dão ênfase ao uso destes medicamentos. Hsia et al. (2019) desenvolveram em 56 países, estudo multicêntrico de 1 dia, e envolveram pacientes internados, recebendo pelo menos um antibiótico no dia da pesquisa, considerando a categorização AWARe da OMS. A

análise constatou que o uso de antibióticos de reserva foi baixo em todos os países avaliados (HSIA et al, 2019), ratificando conclusão de nosso estudo.

## 5.5 INDICADORES DE RESULTADO – DESFECHOS MICROBIOLÓGICOS

Com a finalidade de medirmos o impacto da implantação do programa, foram comparados os desfechos microbiológicos, tendo em vista se tratar de métricas estratégicas para o monitoramento da eficácia das intervenções. Um dos indicadores avaliados correspondeu à taxa média mensal de incidência de bactérias MDR, tendo sido evidenciada redução no segundo semestre ( $15,17 \pm 5,53$ ), quando comparado ao primeiro ( $26,24 \pm 7,60$ ), sendo  $p = 0,026$ , com significância de 5%, pela aplicação do teste Mann-Whitney. Este resultado pode representar impacto positivo após implantação do respectivo programa.

Tabela 9 - Estatística da variável relacionada a Taxa de incidência de bactérias multirresistentes

| Variável                                                    | Avaliação                |                          | Valor de p  |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
|                                                             | Primeiro semestre        | Segundo semestre         |             |
|                                                             | Média $\pm$ DP (Mediana) | Média $\pm$ DP (Mediana) |             |
| <b>Taxa média mensal de incidência de bactérias MDR (%)</b> | 26,24 $\pm$ 7,60 (25,92) | 15,17 $\pm$ 5,53 (18,15) | $p = 0,026$ |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste Mann-Whitney

O presente estudo verificou o perfil de resistência dos microrganismos mais incidentes na UTI, antes e após a implantação do ASP, sabendo-se da potencial capacidade de provocarem infecções graves, aliada à preocupação da OMS quanto à ordem de prioridade que deve ser dada para o desenvolvimento de pesquisas e manejo de antibioticoterapia na prática clínica. O somatório dos seis microrganismos mais frequentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* e *Staphylococcus aureus*) representou, conforme já exposto, 72,4% de todos os microrganismos isolados na UTI em 2018, decorrentes de análises microbiológicas com finalidade diagnóstica.

Avaliando-se o perfil de resistência destes microrganismos mais frequentes, foi possível observar percentuais elevados de cepas resistentes, em ambos os semestres, considerando as drogas testadas, obedecendo à metodologia padronizada pelo CLSI. Ainda que os percentuais de cepas resistentes tenham se apresentado elevados, comparando-se os períodos estudados, foi possível observar relativa redução da maioria das médias mensais de percentuais de resistência, para as bactérias avaliadas, exceto para *Pseudomonas aeruginosa*, que apresentou discreto aumento para a maior parte das drogas, sem significância estatística para todas as análises. Todos os resultados foram obtidos, considerando os testes Mann-Whitney, t-Student com variâncias iguais e t-Student com variâncias desiguais, sem significância de 5%.

Tabela 10 - Estatísticas das variáveis relacionadas ao percentual de cepas resistentes considerando os microrganismos mais frequentes

(Continua)

| Variável               | Avaliação                      |                       |                          |
|------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                        | Primeiro semestre (%)          | Segundo semestre (%)  | Valor de p               |
|                        | Média ± DP (Mediana)           | Média ± DP (Mediana)  |                          |
| <b>Droga testada</b>   | <b>Acinetobacter baumannii</b> |                       |                          |
| Amicacina              | 18,17 ± 5,31 (16,00)           | 14,83 ± 5,85 (17,00)  | p <sup>(3)</sup> = 0,325 |
| Gentamicina            | 44,33 ± 10,41 (48,50)          | 36,33 ± 13,60 (30,00) | p <sup>(3)</sup> = 0,279 |
| Ampicilina e sulbactam | 40,67 ± 4,72 (39,50)           | 34,17 ± 20,08 (36,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,240 |
| Cefepima               | 95,33 ± 5,65 (97,50)           | 94,50 ± 4,37 (94,50)  | p <sup>(3)</sup> = 0,781 |
| Ceftazidima            | 95,17 ± 4,26 (94,50)           | 97,83 ± 2,86 (99,00)  | p <sup>(3)</sup> = 0,232 |
| Ceftriaxona            | 94,17 ± 5,19 (94,00)           | 96,83 ± 2,71 (96,00)  | p <sup>(3)</sup> = 0,291 |
| Imipenem               | 96,33 ± 4,50 (97,50)           | 93,17 ± 2,64 (93,00)  | p <sup>(3)</sup> = 0,168 |
| Meropenem              | 97,17 ± 4,67 (100,00)          | 94,33 ± 3,50 (94,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,310 |
| Ciprofloxacina         | 96,33 ± 4,50 (97,50)           | 96,50 ± 3,67 (97,50)  | p <sup>(2)</sup> = 0,945 |
| Tigeciclina            | 3,60 ± 8,05 (0,00)             | 3,75 ± 2,87 (4,00)    | p <sup>(1)</sup> = 0,413 |
| <b>Droga testada</b>   | <b>Pseudomonas aeruginosa</b>  |                       |                          |
| Amicacina              | 68,00 ± 5,83 (67,50)           | 69,00 ± 10,47 (69,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,843 |
| Gentamicina            | 66,50 ± 9,57 (68,50)           | 74,67 ± 8,80 (76,00)  | p <sup>(3)</sup> = 0,155 |

Tabela 10 - Estatísticas das variáveis relacionadas ao percentual de cepas resistentes considerando os microrganismos mais frequentes

(Continua)

| Variável                  | Avaliação                            |                       |                          |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                           | Primeiro semestre (%)                | Segundo semestre (%)  | Valor de p               |
|                           | Média ± DP (Mediana)                 | Média ± DP (Mediana)  |                          |
| <b>Droga testada</b>      | <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> |                       |                          |
| Cefepima                  | 78,33 ± 11,55 (80,00)                | 84,00 ± 8,10 (82,00)  | p <sup>(3)</sup> = 0,348 |
| Ceftazidima               | 80,67 ± 7,45 (82,00)                 | 83,67 ± 8,38 (81,50)  | p <sup>(3)</sup> = 0,527 |
| Imipenem                  | 88,00 ± 4,86 (87,00)                 | 90,83 ± 7,99 (92,50)  | p <sup>(3)</sup> = 0,475 |
| Meropenem                 | 86,67 ± 6,59 (88,00)                 | 88,67 ± 8,66 (92,00)  | p <sup>(3)</sup> = 0,662 |
| Piperacilina e Tazobactam | 0,00 ± 0,00 (0,00)                   | 8,33 ± 20,41 (0,00)   | p <sup>(1)</sup> = 0,691 |
| Ciprofloxacino            | 82,50 ± 2,65 (82,00)                 | 81,67 ± 9,83 (82,00)  | p <sup>(2)</sup> = 0,850 |
| <b>Droga testada</b>      | <b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>  |                       |                          |
| Amicacina                 | 11,00 ± 14,51 (4,00)                 | 2,33 ± 5,72 (0,00)    | p <sup>(1)</sup> = 0,310 |
| Gentamicina               | 67,83 ± 25,46 (57,00)                | 42,17 ± 16,15 (38,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,064 |
| Ampicilina e sulbactam    | 95,50 ± 5,21 (96,50)                 | 80,50 ± 14,32 (81,50) | p <sup>(2)</sup> = 0,173 |
| BLSE                      | 22,00 ± 27,60 (12,50)                | 51,67 ± 41,19 (45,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,229 |
| Cefepima                  | 88,83 ± 12,77 (92,50)                | 77,67 ± 17,12 (79,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,283 |
| Cefoxitina                | 87,83 ± 13,70 (92,50)                | 77,67 ± 17,12 (79,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,407 |
| Ceftazidima               | 91,50 ± 10,97 (96,50)                | 84,67 ± 15,95 (85,50) | p <sup>(2)</sup> = 0,271 |
| Ceftriaxona               | 95,67 ± 7,71 (100,00)                | 84,67 ± 15,95 (85,50) | p <sup>(1)</sup> = 0,240 |
| Cefuroxima                | 95,67 ± 7,71 (100,00)                | 87,50 ± 17,06 (94,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,485 |
| Cefuroxima Axetil         | 95,67 ± 7,71 (100,00)                | 87,50 ± 17,06 (94,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,485 |
| Ertapenem                 | 87,83 ± 13,70 (92,50)                | 76,50 ± 19,46 (79,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,271 |
| Imipenem                  | 87,83 ± 13,70 (92,50)                | 76,50 ± 19,46 (79,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,271 |
| Meropenem                 | 87,83 ± 13,70 (92,50)                | 76,50 ± 19,46 (79,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,271 |
| Piperacilina e Tazobactam | 0,00 ± 0,00 (0,00)                   | 0,00 ± 0,00 (0,00)    | p <sup>(2)</sup> = 1,000 |
| Ciprofloxacina            | 76,50 ± 16,43 (73,00)                | 71,00 ± 14,89 (71,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,557 |
| Tigeciclina               | 31,00 ± 20,49 (33,00)                | 37,67 ± 22,44 (40,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,603 |
| <b>Droga testada</b>      | <b><i>Proteus mirabilis</i></b>      |                       |                          |
| Amicacina                 | 1,17 ± 2,86 (0,00)                   | 8,17 ± 12,97 (0,00)   | p <sup>(1)</sup> = 0,589 |
| Gentamicina               | 28,17 ± 31,37 (24,50)                | 31,50 ± 12,37 (31,00) | p <sup>(3)</sup> = 0,816 |
| Ampicilina                | 100,00 ± 0,00 (100,00)               | 94,33 ± 8,98 (100,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,394 |
| Ampicilina e sulbactam    | 93,00 ± 9,80 (96,50)                 | 83,00 ± 18,95 (85,50) | p <sup>(1)</sup> = 0,485 |
| Cefepima                  | 86,17 ± 19,60 (93,50)                | 58,50 ± 23,21 (62,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,065 |

Tabela 10 - Estatísticas das variáveis relacionadas ao percentual de cepas resistentes considerando os microrganismos mais frequentes

(Continua)

| Variável                         | Avaliação                    |                        |                          |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|
|                                  | Primeiro semestre (%)        | Segundo semestre (%)   | Valor de p               |
|                                  | Média ± DP (Mediana)         | Média ± DP (Mediana)   |                          |
| <i>Droga testada</i>             | <i>Proteus mirabilis</i>     |                        |                          |
| Cefoxitina                       | 59,67 ± 41,21 (73,50)        | 46,00 ± 36,43 (44,50)  | p <sup>(2)</sup> = 0,556 |
| Ceftazidima                      | 63,83 ± 34,72 (73,50)        | 43,17 ± 31,75 (44,50)  | p <sup>(2)</sup> = 0,307 |
| Ceftriaxona                      | 98,33 ± 4,08 (100,00)        | 88,50 ± 18,15 (100,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,589 |
| Cefuroxima                       | 98,33 ± 4,08 (100,00)        | 91,00 ± 16,19 (100,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,589 |
| Cefuroxima Axetil                | 98,33 ± 4,08 (100,00)        | 91,00 ± 16,19 (100,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,589 |
| Ertapenem                        | 51,33 ± 36,16 (55,00)        | 39,17 ± 35,07 (42,50)  | p <sup>(2)</sup> = 0,567 |
| Imipenem                         | 81,33 ± 28,58 (91,50)        | 93,50 ± 11,73 (100,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,394 |
| Meropenem                        | 51,33 ± 36,16 (55,00)        | 43,83 ± 26,42 (50,00)  | p <sup>(2)</sup> = 0,690 |
| Piperacilina e Tazobactam        | 0,00 ± 0,00 (0,00)           | 0,00 ± 0,00 (0,00)     | p <sup>(2)</sup> = 1,000 |
| Ciprofloxacina                   | 86,67 ± 15,06 (90,00)        | 60,00 ± 34,75 (68,50)  | p <sup>(2)</sup> = 0,115 |
| <i>Droga testada</i>             | <i>Serratia marcescens</i>   |                        |                          |
| Amicacina                        | 25,00 ± 39,06 (8,50)         | 23,60 ± 25,15 (25,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,792 |
| Gentamicina                      | 8,33 ± 13,87 (0,00)          | 13,20 ± 14,02 (13,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,537 |
| Cefepima                         | 83,33 ± 25,82 (100,00)       | 51,00 ± 40,37 (50,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,177 |
| Cefoxitina                       | 100,00 ± 0,00 (100,00)       | 96,00 ± 8,94 (100,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,662 |
| Ceftazidima                      | 83,33 ± 25,82 (100,00)       | 55,00 ± 44,72 (50,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,329 |
| Ceftriaxona                      | 83,33 ± 25,82 (100,00)       | 55,00 ± 44,72 (50,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,329 |
| Ertapenem                        | 83,33 ± 25,82 (100,00)       | 53,60 ± 38,66 (50,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,177 |
| Meropenem                        | 83,33 ± 25,82 (100,00)       | 57,60 ± 42,88 (50,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,329 |
| Ciprofloxacina                   | 18,17 ± 26,16 (8,50)         | 21,40 ± 30,82 (0,00)   | p <sup>(1)</sup> = 1,000 |
| Tigeciclina                      | 8,33 ± 13,87 (0,00)          | 20,00 ± 44,72 (0,00)   | p <sup>(1)</sup> = 0,931 |
| <i>Droga testada</i>             | <i>Staphylococcus aureus</i> |                        |                          |
| Gentamicina                      | 16,67 ± 27,97 (0,00)         | 5,50 ± 13,47 (0,00)    | p <sup>(1)</sup> = 0,589 |
| Benzilpenicilina                 | 96,67 ± 8,16 (100,00)        | 83,33 ± 40,82 (100,00) | p <sup>(1)</sup> = 0,937 |
| Oxacilina                        | 51,17 ± 32,80 (50,00)        | 38,83 ± 37,53 (41,50)  | p <sup>(2)</sup> = 0,558 |
| Teste de screening de cefoxitina | 51,17 ± 32,80 (50,00)        | 38,83 ± 37,53 (41,50)  | p <sup>(2)</sup> = 0,558 |
| Teicoplanina                     | 0,00 ± 0,00 (0,00)           | 0,00 ± 0,00 (0,00)     | p <sup>(2)</sup> = 1,000 |
| Vancomicina                      | 0,00 ± 0,00 (0,00)           | 0,00 ± 0,00 (0,00)     | p <sup>(2)</sup> = 1,000 |

Tabela 10 - Estatísticas das variáveis relacionadas ao percentual de cepas resistentes considerando os microrganismos mais frequentes

(Conclusão)

| Variável                            | Avaliação                    |                       |                          |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                                     | Primeiro semestre (%)        | Segundo semestre (%)  | Valor de p               |
|                                     | Média ± DP (Mediana)         | Média ± DP (Mediana)  |                          |
| <i>Droga testada</i>                | <i>Staphylococcus aureus</i> |                       |                          |
| Clindamicina                        | 62,83 ± 37,15 (63,50)        | 73,83 ± 29,94 (80,00) | p <sup>(2)</sup> = 0,585 |
| Eritromicina                        | 62,83 ± 37,15 (63,50)        | 68,00 ± 42,36 (87,50) | p <sup>(2)</sup> = 0,827 |
| Resistência induzida à clindamicina | 8,33 ± 20,41 (0,00)          | 25,00 ± 41,83 (0,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,589 |
| Linezolida                          | 0,00 ± 0,00 (0,00)           | 10,50 ± 20,04 (0,00)  | p <sup>(1)</sup> = 0,394 |
| Ciprofloxacina                      | 51,17 ± 32,80 (50,00)        | 43,00 ± 40,30 (41,50) | p <sup>(2)</sup> = 0,708 |
| Moxifloxacino                       | 51,17 ± 32,80 (50,00)        | 38,83 ± 37,53 (41,50) | p <sup>(2)</sup> = 0,558 |
| Rifampicina                         | 0,00 ± 0,00 (0,00)           | 2,17 ± 5,31 (0,00)    | p <sup>(1)</sup> = 0,699 |
| Tigeciclina                         | 0,00 ± 0,00 (0,00)           | 0,00 ± 0,00 (0,00)    | p <sup>(2)</sup> = 1,000 |
| Sulfametoxazol e trimetoprima       | 16,67 ± 27,97 (0,00)         | 5,50 ± 13,47 (0,00)   | p <sup>(1)</sup> = 0,589 |
| Ácido fusídico                      | 0,00 ± 0,00 (0,00)           | 0,00 ± 0,00 (0,00)    | p <sup>(2)</sup> = 1,000 |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste Mann-Whitney

(2) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(3) Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

A tabela acima não contemplou os resultados referentes ao perfil de resistência às drogas que foram excluídas da análise, tendo em vista previsão descrita no método. Estes casos foram representados pelas avaliações em que 100% dos isolados testados apresentaram resistência a determinada droga em todos os meses de 2018, bem como aqueles sem evidência de testes em pelo menos 6 meses do corrente ano, conforme expostos na tabela 11.

Tabela 11 - Drogas excluídas da análise do perfil de resistência dos microrganismos mais frequentes e seu respectivo motivo

| Microrganismo        | Droga testada     |   | Motivo da exclusão                                   |
|----------------------|-------------------|---|------------------------------------------------------|
| <i>A. Baumannii</i>  | Amoxicilina       | + | Somente amostra referente ao mês 09                  |
|                      | Ácido Clavulânico |   |                                                      |
|                      | Cefuroxima        |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |
|                      | Cefuroxima Axetil |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |
|                      | Piperacilina      | + | Pelo menos 06 meses sem cepas testadas               |
|                      | Tazobactam        |   |                                                      |
| <i>P. aeruginosa</i> | Ampicilina        |   | Somente amostra referente ao mês 11                  |
|                      | +Sulbactam        |   |                                                      |
|                      | Amoxicilina       | + | Somente amostra referente aos meses 07 e             |
|                      | Ácido Clavulânico |   | 09                                                   |
|                      | Ceftriaxona       |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |
|                      | Cefuroxima        |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |
|                      | Cefuroxima Axetil |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |
| <i>K. pneumoniae</i> | Ampicilina        |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |
| <i>S. marcescens</i> | Ampicilina        |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |
|                      | Ampicilina        |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |
|                      | +Sulbactam        |   |                                                      |
|                      | Cefuroxima        |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |
|                      | Cefuroxima Axetil |   | 100% das cepas resistentes em todos os meses de 2018 |

Fonte: do próprio autor, 2020.

Avaliar o impacto microbiológico decorrente da implantação do ASP ainda tem sido relativamente pouco demonstrado pelos estudos que trazem esta abordagem. Revisão sistemática considerou pesquisas publicadas de 1950 a 2017 e identificou que somente 23% traziam evidências de demonstração destes resultados (SCHWEITZER et al, 2019).

No presente estudo, foi possível identificar a diminuição da taxa de incidência de bactérias MDR, após implantação do ASP ( $p = 0,026$ ). Este achado pode ser confirmado por estudos que também se propuseram a avaliar o impacto de programas de gestão de uso de antimicrobianos. Garcia-Rodriguez e col. (2019) obtiveram desfechos satisfatórios relacionados aos resultados microbiológicos, evidenciando redução da taxa de infecção por estas bactérias, após intervenção de ASP (GARCÍA-RODRÍGUEZ et al, 2019). Knudsen et al. (2014), de maneira similar, demonstraram, comparando os períodos anterior e posterior à implantação, que a intervenção se mostrou efetiva, com impacto positivo neste indicador, apontando queda das taxas de incidência de pacientes infectados com *K. pneumoniae*, produtora de ESBL ( $p < 0,001$ ), além de redução da ocorrência de outras infecções hospitalares ( $p < 0,02$ ) (KNUDSEN et al, 2014). A emergência de cepas resistentes inspira preocupação. Tiszai-Szucs e col. (2018) afirmaram que taxas elevadas de morbidade e mortalidade, têm sido relacionadas ao desenvolvimento destes microrganismos (TISZAI-SZUCS et al, 2018). Este achado reforça a importância do monitoramento deste indicador.

É preciso considerar que além do benefício clínico, a prevenção da resistência bacteriana pode ocasionar economia financeira, compreendendo que estes recursos são finitos e fundamentais para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Este dado foi apresentado por Basseti e col. (2019), cujo estudo avaliou a relação custo-efetividade, considerando a eficácia do ASP em reduzir a multirresistência. Destacaram que o custo por resistência microbiana evitada correspondeu a 7.342 euros, e o custo por vida útil ganha, a 9.788 euros (BASSETTI et al, 2019). Já Mauldin et al. (2010), viram que o custo para tratar infecções provocadas por Gram-negativos resistentes foi, pelo menos, 29,3% maior, quando comparado ao custo do tratamento envolvendo microrganismos suscetíveis (MAULDIN et al, 2010). Cosgrove e col. (2006) também demonstraram que há este aumento dos custos, além de reforçarem que a diferença agrega ainda mais valor financeiro quando se compara com pacientes que não tiveram episódio de doença infecciosa (COSGROVE S. E., 2006). Tiszai-Szucs e col. (2018), também

relacionaram a emergência de cepas resistentes ao aumento dos custos hospitalares (TISZAI-SZUCS et al, 2018).

Foi obtido o perfil de resistência dos microrganismos mais isolados na UTI, decorrentes de amostras biológicas com finalidade diagnóstica, em ambos os semestres observados. Estes resultados representam o perfil dos microrganismos infectantes uma vez que as culturas de vigilância não foram consideradas no presente estudo. Esse delineamento é importante e foi mencionado por especialistas, em consenso visando a melhoria da qualidade das publicações que abordam os resultados das intervenções do ASP. Foi proposto que, sempre que possível, a medida da resistência microbiana deve ser feita, deixando-se claro, se o acompanhamento está relacionado ao patógeno infectante, por exemplo, ou se tem relação com colonização (SCHWEITZER et al, 2019). O monitoramento da resistência microbiana se refere a um parâmetro estratégico e tem sido uma ação implementada em diversas unidades de saúde. Binda e col. (2019) constataram que 84% dos hospitais franceses estudados, atestaram realizar o acompanhamento dos padrões de resistência microbiológica em seus hospitais (BINDA et al, 2019).

Os achados da presente pesquisa apontaram média percentual elevada de cepas resistentes, em ambos os períodos avaliados, considerando as respectivas drogas testadas. Este relevante resultado também foi retratado por Li et al. (2019) quando afirmaram que evidenciaram menores taxas de suscetibilidade a boa parte dos antibióticos regularmente utilizados (LI et al, 2019). Estes autores ainda identificaram aumento significativo na incidência de microrganismos resistentes com o passar do tempo ( $p = 0,048$ ), cujo achado foi semelhante ao de nossos resultados para algumas das drogas testadas, ainda assim com diferença constatada como não significativa (LI et al, 2019). Estudo espanhol desenvolvido por Béjar-Serrano e col. (2019) também constatou evidência de multirresistência, corroborando com nossas conclusões (BÉJAR-SERRANO et al, 2019).

Quando analisados individualmente o perfil de resistência dos microrganismos, foi possível observar que o *A. baumannii*, foi além do agente mais frequente, o que apresentou resistência acima de 90% para a maior parte das drogas testadas, representadas por cefalosporinas, carbapanêmicos e fluorquinolonas. Feretzakis e col. (2019) relataram, em estudo realizado na UTI, que os maiores perfis de resistência a antibióticos foram identificados para o *Acinetobacter spp.* (93,00%),

seguido por *Klebsiella spp.* (72,30%) e *Pseudomonas spp.* (49,03%) (FERETZAKIS et al, 2019).

Estes achados corroboram com nossos resultados, principalmente em se tratando do *A. baumannii*. O alto perfil de resistência para esta bactéria deve ser um indicador de necessidade de intervenções e o ASP pode representar uma medida promissora. Segundo Chamieh et al. (2019), o uso prudente de antimicrobianos tem impacto importante no consumo e densidade de cepas isoladas de *A. baumannii* com perfil de resistência sem aumentar a mortalidade (CHAMIEH et al, 2019). Este se refere a um indicador de desfecho clínico importante e deve ser acompanhado. Foi o que Busani et e col. (2017) avaliaram e perceberam que o risco de mortalidade em 30 dias na UTI, pode ser aumentada em decorrência de infecções provocadas por *Acinetobacter baumannii* (BUSANI et al, 2019).

Já considerando os resultados obtidos para as cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, o perfil de resistência sofreu discreto aumento no segundo semestre, sem significância estatística, o que não representou evidência de alteração importante. Os resultados corroboram com os achados de Taggart e col. (2015) que não observaram alterações nos padrões de resistência da *Pseudomonas aeruginosa*, durante avaliação do impacto pós-implantação do ASP (TAGGART et al, 2015). Feretzakis e col. (2019) registraram na UTI, especificamente para esta espécie, em estudo também realizado em um único centro, as maiores taxas de resistência à gentamicina (57,97%) e cefepima (56,67%), seguidas de fluoroquinolonas (55,11%) e carbapenêmicos (55,02%) (FERETZAKIS et al, 2019). Foi evidenciada semelhança em nossos achados no que se refere às taxas de resistência à gentamicina, onde a *Pseudomonas aeruginosa* apresentou as maiores, dentre os microrganismos mais frequentes, considerando ambos os semestres avaliados (66,50%  $\pm$  9,57 versus 74,67%  $\pm$  8,80). Quanto à cefepima, de maneira geral, as demais bactérias apresentaram maior perfil de resistência. Já para a fluorquinolonas e carbapenêmicos, a *P. aeruginosa* se apresentou mais resistente para a maior parte das drogas testadas, considerando os microrganismos que foram monitorados, corroborando com os achados da literatura. Silva e col. (2017) reforçaram esta conclusão quando constataram evidências de maiores taxas de resistência da *P. aeruginosa* aos carbaenêmicos (SILVA et al, 2017).

A resistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos agentes carbapenêmicos remete graves preocupações. Brink et al. (2019) relataram aumento da taxa de

mortalidade associada às infecções provocadas por estas bactérias resistentes à ação dos carbapenêmicos (BRINK A., 2019). Aloush e col. (2006) também afirmaram que infecções provocadas por *P. aeruginosa* MDR estão relacionadas à elevação do risco de morte em duas a cinco vezes, quando comparado a pacientes sem *Pseudomonas* MDR, além de corresponder a um fator de risco para o aumento da permanência hospitalar (ALLOUSH et al, 2006). Revisão sistemática, inserida neste contexto, constatou que o manejo de tratamento de infecções provocadas por cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* continua representando um desafio para a prática clínica, corroboram com a necessidade de vigilância e utilização racional do arsenal antimicrobiano disponível (XIAO et al, 2012).

Avaliando-se os resultados relacionados à *Klebsiella pneumoniae*, observou-se elevado padrão de resistência para a maioria das drogas testadas, em ambos os semestres avaliados, em alguns casos chegando a 95,67%. Resultado congênere foi obtido por Nirwati e col. (2019), que pelo período de 1 ano, observaram que a maioria das cepas de *Klebsiella pneumoniae* eram, extensivamente, resistentes a antibióticos, sendo a proporção total de isolados de *K. pneumoniae* MDR, correspondente a 54,49% (NIRWATI et al, 2019). Ainda com este indicador tendo se mostrado elevado, foi possível perceber discreto declínio de percentual de cepas de *K. pneumoniae* resistentes, após implantação do ASP, e que mesmo sem significância estatística deve ser considerado. É importante destacar que este microrganismo, além de ter sido um dos mais frequentes no presente estudo, corresponde a uma enterobactéria de importância clínica, que segundo a OMS deve ser tratada com prioridade crítica, quando provida de mecanismos de resistência (OPAS, 2019).

Observando-se, especificamente a resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenêmicos, em ambos os períodos estudados, constatou-se queda no segundo semestre, passando de  $87,83 \pm 13,70$  para  $76,50 \pm 19,46$ , ( $p = 0,271$ ). Silva e col. (2020) destacam que o meropenem possui importância clínica, por ser um dos últimos recursos de tratamento (SILVA et al, 2020). O meropenem correspondeu ao antimicrobiano mais utilizado durante o período de estudo. Sendo assim, foi verificado o comportamento do padrão de resistência das bactérias mais frequentes, frente a este antibiótico, em ambos os períodos, e foi observada redução da resistência para todos os gram-negativos testados, exceto *Pseudomonas aeruginosa*. A redução mais marcante se deu para *Serratia marcescens* (25,73%), seguida da *Klebsiella pneumoniae* (11,33%), *Proteus mirabilis* (7,5%) e *Acinetobacter baumannii* (2,84%). A

*Pseudomonas aeruginosa* se manteve com a mesma média percentual de resistência correspondente a 86,67%, em ambos os períodos. Buitrago e col. (2014) também identificaram variação do padrão de resistência aos carbapenêmicos e ao contrário do presente estudo, constataram aumento de resistência para cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas, decorrentes de pacientes de UTI (BUITRAGO et al, 2014). O uso do meropenem, como antimicrobiano mais prescrito, pode ter relação direta com o problema da resistência. A exposição a esta classe de antibióticos, cria uma pressão seletiva e acaba sendo um fator de risco para agravar o perfil de resistência microbiológica (BRINK A., 2019). Brink e col. (2019) destacam a importância que deve ser dada a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase, que atualmente corresponde a uma das principais causas de infecções hospitalares de alta mortalidade, cujo controle se encontra ameaçado (BRINK A., 2019).

O *Staphylococcus aureus* foi o sexto microrganismo mais frequente e o único gram-positivo com perfil de resistência descrito. Os achados laboratoriais, referentes ao percentual destas cepas triadas como resistentes, apontaram evidência de frequência que em alguns casos foi superior a 50%, tendo em vista o tipo de droga testada. Para os casos de cepas resistentes à oxacilina, a resistência variou entre 38,83% e 51,17%, considerando os isolados, em ambos os semestres estudados. Silva et al. (2017) perceberam que, analisando resultados de culturas de *Staphylococcus aureus*, foi possível identificar que cerca de 40% das cepas eram de MRSA, o que corrobora com nossas conclusões (Silva et al, 2017). Ainda confirmando nossos achados, Álvarez-Lerma et al, (2018), em estudo avaliando o período após implantação do ASP, evidenciaram redução nas taxas de resistência microbiana referente às cepas resistentes assim como foi demonstrado pelo presente estudo (51,17%, versus 38,83%) (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018). É importante destacar que mesmo tendo sido apontados altos percentuais de resistências nos resultados obtidos, houve, quando comparados os dois períodos estudados, discretos declínios de resistência para parte das drogas testadas, tendo em vista os microrganismos mais frequentes. Mesmo não tendo sido identificada significância estatística, estes achados devem ser observados, pois revelam que o percentual de resistência não avançou, sugerindo que o ASP pode ser uma ferramenta capaz de contribuir com o controle da suscetibilidade microbiana, demonstrando que intervenções efetivas podem ocasionar bons resultados. Essa hipótese pode ser assegurada por Yamada e col. (2019) que avaliaram o padrão de resistência, comparando os períodos anterior e posterior à

implantação do ASP, e observaram, especialmente, considerando as bactérias gram-negativas resistentes, que houve aumento da suscetibilidade aos antimicrobianos como piperacilina/ tazobactam, ceftazidima, cefepima, ciprofloxacina, meropenem, entre outros (YAMADA et al, 2019). Álvarez-Lerma et al. (2018) em estudo, também prevendo a implantação do *Stewardship Program*, evidenciaram redução nas taxas de resistência microbiana em isolados de *P. aeruginosa* e em se tratando de resistência de *P. aeruginosa*, especificamente à carbapenêmicos, Hagiwara e col. (2018) também conseguiram demonstrar redução desta variável (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018; HAGIWARA et al, 2018). Corroborando ainda com os respectivos achados, Akpan et al. (2016), em revisão sistemática, identificaram relato de declínio dos respectivos padrões de resistência ou ainda suscetibilidade inalterada, após implantação do ASP, para microrganismos relacionados à IRAS, tais como *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, além de outros, identificou relato de declínio dos respectivos padrões de resistência ou ainda suscetibilidade inalterada, após implantação do ASP (AKPAN et al, 2016). Já Honda e col. (2018) afirmaram que quando se trata de pacientes portadores de doenças infecciosas, em tratamento com antibioticoterapia de amplo espectro, intervenções efetivas resultaram em poucas alterações quanto à incidência de bactérias resistentes (HONDA et al, 2018).

Deve-se ressaltar que o perfil de resistência pode sofrer interferências, não somente em decorrência da gestão segura de antimicrobianos, mas também das próprias estratégias padronizadas na instituição, voltadas para a prevenção e o controle de infecção na unidade, reforçando-se a necessidade de adesão às medidas efetivas para o combate às IRAS (HAGIWARA et al, 2018).

## 5.6 INDICADORES DE RESULTADO – DESFECHOS CLÍNICOS

Quanto aos desfechos clínicos, avaliou-se a mortalidade e o tempo de permanência hospitalar de todos os pacientes incluídos no estudo (461), bem como especificamente daqueles com resultado de análise microbiológica positiva para microrganismos MDR (210).

Observou-se, no período pós-intervenção, diminuição de todos os indicadores

adotados para aferição dos desfechos clínicos, embora não tenha sido evidenciada significância estatística. Os dados foram analisados através do teste t-Student com variâncias iguais, para  $p < 0,05$ .

Quanto à Mortalidade de todos os casos, quando comparados os dois períodos, a média mensal passou de  $45,95 \pm 9,51$  para  $43,63 \pm 11,79$ . Quando se avaliou a variável Mortalidade dos casos com isolados de MDR, a redução correspondeu à  $52,03 \pm 10,89$  *versus*  $44,15 \pm 12,10$ , comparando-se os semestres anterior e posterior à implantação do ASP.

Considerando a variável tempo de permanência hospitalar, envolvendo todos os casos, os resultados apontaram a média mensal em dias de  $36,54 \pm 5,98$ , para o primeiro semestre e  $34,87 \pm 3,48$ , para o segundo, caracterizando uma redução média de 1,67 dias por paciente. Quanto à variável Permanência Hospitalar dos casos com isolados de MDR, a diferença média correspondeu a 0,68 dias por paciente, após comparação de ambos os períodos estudados ( $45,07 \pm 6,13$  *versus*  $44,39 \pm 8,38$ ). Os resultados são apresentados na tabela 12, correspondentes aos dois períodos estudados, considerando média mensal, desvio padrão e mediana, com o respectivo valor de  $p$ , constatados pelo teste t-Student com variâncias iguais.

Tabela 12 - Estatística das variáveis relacionadas aos desfechos clínicos

| Variáveis                                                             | Avaliação             |                       |            |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
|                                                                       | Primeiro semestre     | Segundo semestre      | Valor de p |
|                                                                       | Média ± DP (Mediana)  | Média ± DP (Mediana)  |            |
| Média mensal de Mortalidade de todos os casos                         | 45,95 ± 9,51 (46,92)  | 43,63 ± 11,79 (48,11) | p = 0,716  |
| Média mensal de Mortalidade dos casos com isolados de MDR             | 52,03 ± 10,89 (56,92) | 44,15 ± 12,10 (44,72) | p = 0,263  |
| Média de dias de Permanência hospitalar de todos os casos             | 36,54 ± 5,98 (37,27)  | 34,87 ± 3,48 (34,43)  | p = 0,569  |
| Média de dias de Permanência Hospitalar dos casos com isolados de MDR | 45,07 ± 6,13 (46,56)  | 44,39 ± 8,38 (41,40)  | p = 0,877  |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

A aferição das medidas de desfecho deve ser incentivada para avaliação do impacto da implantação de programas de gestão de uso de antimicrobianos. Vickers e col. (2019), em revisão sistemática apontaram que estas métricas, tais como mortalidade e tempo de permanência hospitalar, estiveram presentes em apenas 13 dos 63 estudos relatados que monitoraram o impacto após implementação de programas como este (VICKERS et al, 2019). Já Schweitzer e col. (2019), observaram que os desfechos clínicos se referiram a uma variável presente em 48% dos estudos listados, que, de maneira geral, segundo os autores, seriam de baixa qualidade. Afirmaram ainda a importância do achado que pode ser capaz de impulsionar o melhor direcionamento na formação de uma futura base de dados mais robusta para subsidiar a prática clínica nestes casos (SCHWEITZER et al, 2019). Segundo Cosgrone e col. (2006), a farmacoterapia antimicrobiana inadequada pode representar um dos principais fatores de risco que contribuem para desfechos adversos, quando se trata de processos infecciosos que envolvem microrganismos resistentes. Afirmaram que

tem sido apontada a relação entre a resistência microbiana e as evidências de aumentos na mortalidade, morbidade, tempo de permanência e custo assistenciais (COSGROVE S. E., 2006). Logo, diante do exposto, na tentativa de se aferir o impacto da implantação do ASP, o presente estudo buscou acompanhar a mortalidade e o tempo de permanência hospitalar. A escolha de indicadores como estes, especificamente referente à permanência do paciente, foi também sugerida por Mendelson e col. (2019), que afirmaram que para o acompanhamento dos resultados provenientes da implementação de *Stewardship Program*, faz-se necessária a definição de algumas métricas como tempo de permanência hospitalar (MENDELSON et al, 2019).

Os resultados apontaram diminuição da média mensal da mortalidade, no período posterior à implantação do ASP, cuja redução, sem significância estatística, não necessariamente pode ter sido relacionada às intervenções do programa, mas que definitivamente são achados que precisam ser considerados. Revisão sistemática, publicada em 2016 pela Lancet, também buscou identificar se a implantação destes programas teria impacto nos desfechos clínicos, evidenciando benefícios significativos associados e redução do risco relativo para mortalidade (SCHUTS et al, 2016). Garcia-Rodriguez e col. (2019), confirmaram este benefício clínico, após implantação do *Stewardship Program*, demonstrando o impacto positivo nos desfechos com diminuição da mortalidade (GARCÍA-RODRÍGUEZ et al, 2019). Yamada et al. (2019), de maneira semelhante ao presente estudo, compararam os períodos pré e pós intervenção, e também evidenciaram redução da mortalidade intra-hospitalar (YAMADA et al, 2019). Ressaltando-se que, ainda que a redução não tenha, necessariamente, relação com as intervenções decorrentes da implantação do ASP, tendo em vista que não foram estatisticamente significantes, ainda implicaria em benefício, uma vez que não estaria comprometendo este desfecho crítico. Honda et al. (2018) confirmaram esta conclusão quando evidenciaram que pacientes portadores de doenças infecciosas, em tratamento com antibioticoterapia de amplo espectro, não apresentaram alteração da taxa de mortalidade, estando sob intervenção do ASP (HONDA et al, 2018). Taggart e col. (2015) em seus achados, também confirmaram a possibilidade destes programas não alterarem a taxa de mortalidade (TAGGART et al, 2015). Já Hagiwara et al. (2018), dando ênfase à segurança do paciente, também demonstraram que o ASP é capaz de dar sua contribuição e não ocasionar alterações na taxa de mortalidade nestes casos

(HAGIWARA et al, 2018), enquanto Kaki et al. (2011), evidenciaram, após implantação do ASP, associação de melhorias dos indicadores de uso de antimicrobianos em ambiente crítico, sem impacto negativo nos desfechos clínicos (KAKI et al, 2011). Esses resultados corroboram com nossos achados, afirmando o impacto positivo que a implementação destes programas pode ter nos desfechos clínicos. Na busca pelo monitoramento dos desfechos clínicos e sabendo-se das elevadas médias de resistência que caracterizaram o perfil microbiológico da UTI de estudo, foi verificada a mortalidade dos pacientes que em algum momento foram acometidos por infecção provocada por microrganismo MDR. Achados semelhantes foram registrados por Knudsen et al. (2014) que também constataram redução importante, ainda que não estatisticamente significativa, da mortalidade em 30 dias de pacientes com *K. pneumoniae* produtora de ESBL, passando de 35% para 17%, após intervenção do ASP (KNUDSEN et al, 2014). Observou-se, em comparação à mortalidade envolvendo todos os casos, que a mortalidade foi maior para os pacientes com resultado positivo para bactérias MDR.

Avaliando-se o tempo de permanência hospitalar de todos os pacientes incluídos no estudo, observou-se redução média em dias correspondente a 1,67, podendo representar importante impacto decorrente da implantação do ASP, ainda que não tenha sido significativa. Honda e col. (2018) afirmaram que intervenções como esta, de maneira efetiva no manejo de pacientes portadores de doenças infecciosas, contribuem para a redução do tempo médio de permanência hospitalar (HONDA et al, 2018). Já Taggart e col. (2015) em seu estudo, não observaram alterações no tempo de permanência hospitalar, após implantação do ASP (TAGGART et al, 2015). Quando discutimos impacto econômico em saúde, a avaliação deve ser realizada de forma ampla. A redução do tempo médio de permanência no leito hospitalar resulta em ganhos tanto clínicos quanto econômicos. A diminuição do tempo se traduz em ganho de leito, o que é extremamente benéfico quando nos deparamos com demanda maior que a capacidade plena. Rathish et al. (2019), realizaram estudo referente à implantação de programa de gestão de uso de antimicrobianos, por período similar ao definido para a presente pesquisa, e constataram redução média de 0,17 dias no tempo de permanência dos pacientes incluídos no estudo, após a implementação do programa, corroborando com nossos achados. Este resultado foi promissor, uma vez que a melhora deste indicador, ainda que em horas ganhas, pode significar benefício clínico e tem relação direta com a qualidade da assistência prestada (RATHISH et al,

2019).

Também foi avaliado o tempo de permanência hospitalar dos pacientes que apresentaram resultado positivo para microrganismos resistentes. Observou-se diminuição deste tempo correspondente a 0,68 dias. Os resultados sugerem que infecções provocadas por microrganismos MDR podem representar um importante fator de risco para o prolongamento do internamento do paciente na unidade de saúde. As infecções causadas por bactérias gram-negativas MDR, particularmente no ambiente de cuidados agudos/críticos, têm sido cada vez mais relacionadas às maiores taxas de morbidade e mortalidade, com impacto importante nos custos hospitalares, tendo em vista, geralmente, o aumento do tempo de permanência na unidade de saúde, decorrente de insucessos no manejo da terapia antibiótica (MACVANE S. H., 2017). Mesmo não tendo sido evidenciada significância estatística para as reduções observadas quanto ao tempo de permanência, os resultados podem representar otimização de leitos, com maximização de aproveitamento deste recurso hospitalar tão nobre, com impacto direto na gestão de leitos da unidade, problema principalmente enfrentado pelo Sistema único de Saúde.

## 5.7 INDICADORES DE RESULTADO – DESFECHOS FINANCEIROS

Considerando a necessidade de aferição do impacto da implantação do ASP nos desfechos financeiros, o presente estudo realizou avaliação dos custos com os antimicrobianos utilizados, comparando os períodos pré e pós-intervenção.

Foi evidenciada redução dos custos médios mensais deste indicador financeiro no segundo semestre, quando comparado ao primeiro, passando de R\$ 66.488,51 ± 7.355,51 para R\$ 53.735,03 ± 12.793,34, sem significância estatística, constatado através do teste t-Student com variâncias iguais.

A otimização do uso do arsenal farmacoterapêutico disponível para tratamento de doenças infecciosas representou uma redução financeira mensal média de cerca de 20%, somente considerando os custos com antimicrobianos. Esse resultado representou uma economia média mensal de R\$ 12.753,48, que correspondeu a uma economia média global para o semestre no valor de R\$ 76.520,88, considerando os custos com aquisição destes medicamentos.

Avaliando-se individualmente, por tipo de antimicrobiano, observou-se que as

médias mais elevadas no primeiro semestre envolveram o Meropenem (R\$ 30.174,00), seguido de Poliximina B (R\$ 19.413,87), Vancomicina (R\$ 4.784,79) e Piperacilina/ Tazobactam (R\$ 3.798,49). Já no segundo semestre, as maiores médias estiveram representadas pelos mesmos antibióticos, no entanto com valor mais agregado para a Piperacilina e Tazobactam, em relação à vancomicina, correspondendo à: Meropenem (R\$ 20.943,47), Polimixina (R\$ 12.321,12), Piperacilina/Tazobactam (R\$ 9.716,95) e Vancomicina (R\$ 4.637,30).

Diferenças significativas foram registradas nas variáveis: Meropenem, Polimixina e Piperacilina/ Tazobactam. Foi possível perceber diminuição importante da média mensal do custo, para o carbapenêmico meropenem ( $p = 0,022$ ), com economia média mensal de cerca de 30% (R\$ 9.230,53), e global para o 2º semestre de R\$ 55.383,18, referente ao uso deste medicamento, quando comparado ao período anterior à implantação do ASP. Este resultado apresentou significância de 5%, constatada através do teste t-Student com variâncias iguais.

Quanto à análise dos custos investidos no uso da Polimixina B, em ambos os semestres avaliados, foi constatada redução após a intervenção ( $p = 0,010$ ), com significância de 5%, considerando o teste t-Student com variâncias iguais. O impacto, neste caso, gerou uma economia média mensal de cerca de 36% (R\$ 7.092,87) e global para o semestre correspondente à R\$ 42.557,22.

O betalactâmico, Piperacilina associado ao inibidor de betalactamase, tazobactam, requereu investimento financeiro médio mensal maior no segundo semestre, quando comparado ao primeiro. A avaliação mostrou resultado com significância de 5%, aumentando de R\$ 3.798,49  $\pm$  3777,23 para R\$ 9.716,95  $\pm$  2.087,97 ( $p = 0,010$ ), constatado através do teste t-Student com variâncias desiguais.

Tabela 13 - Estatística das variáveis relacionadas aos desfechos financeiros

| Variável                                            | Avaliação                        |                                   |                           |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
|                                                     | Primeiro semestre                | Segundo semestre                  | Valor de p                |
|                                                     | Média ± DP (Mediana)             | Média ± DP (Mediana)              |                           |
| <b>Custo médio mensal (R\$)</b>                     | 66.488,51 ± 7.355,51 (64.579,55) | 53.735,03 ± 12.793,34 (56.531,19) | p <sup>(1)</sup> = 0,060  |
| <b>Custo médio mensal por antimicrobianos (R\$)</b> |                                  |                                   |                           |
| <b>Meropenem</b>                                    | 30.174,00 ± 5.531,68 (28.855,76) | 20.943,47 ± 6.212,50 (21.477,04)  | p <sup>(1)</sup> = 0,022* |
| <b>Polimixina B</b>                                 | 19.413,87 ± 3.302,41 (19.541,25) | 12.321,12 ± 4.404,38 (12.141,63)  | p <sup>(1)</sup> = 0,010* |
| <b>Piperacilina/Tazobactam</b>                      | 3.798,49 ± 3.777,23 (3.223,71)   | 9.716,95 ± 2.087,97 (9.246,30)    | p <sup>(3)</sup> = 0,010* |
| <b>Vancomicina</b>                                  | 4.784,79 ± 880,11 (4616,91)      | 4.637,30 ± 1.381,86 (4.431,18)    | p <sup>(2)</sup> = 0,699  |
| <b>Cefepima</b>                                     | 1.831,43 ± 914,85 (1.732,98)     | 1.551,08 ± 613,10 (1.658,70)      | p <sup>(1)</sup> = 0,547  |
| <b>Ciprofloxacino</b>                               | 1.144,53 ± 684,06 (965,03)       | 1.097,43 ± 1.208,64 (752,66)      | p <sup>(1)</sup> = 0,935  |
| <b>Oxacilina</b>                                    | 1.165,48 ± 1.127,72 (933,72)     | 1.003,90 ± 781,51 (963,84)        | p <sup>(1)</sup> = 0,779  |
| <b>Linezolida</b>                                   | 344,31 ± 551,99 (0,00)           | 643,71 ± 1.084,43 (0,00)          | p <sup>(2)</sup> = 0,818  |
| <b>Micafungina</b>                                  | 2.014,42 ± 2.672,66 (919,63)     | 437,92 ± 1.072,67 (0,00)          | p <sup>(2)</sup> = 0,310  |
| <b>Ceftriaxona</b>                                  | 406,33 ± 170,90 (396,44)         | 297,86 ± 142,98 (256,52)          | p <sup>(1)</sup> = 0,261  |
| <b>Fluconazol</b>                                   | 461,86 ± 453,06 (296,60)         | 292,97 ± 245,19 (199,75)          | p <sup>(1)</sup> = 0,441  |
| <b>Amicacina</b>                                    | 327,70 ± 61,01 (312,43)          | 250,74 ± 68,39 (261,69)           | p <sup>(1)</sup> = 0,067  |
| <b>Clindamicina</b>                                 | 324,83 ± 311,66 (318,20)         | 187,05 ± 131,49 (178,45)          | p <sup>(1)</sup> = 0,342  |
| <b>Metronidazol</b>                                 | 119,35 ± 81,91 (109,62)          | 141,52 ± 109,82 (135,72)          | p <sup>(1)</sup> = 0,700  |
| <b>Levofloxacino</b>                                | 26,85 ± 65,77 (0,00)             | 90,99 ± 138,70 (44,75)            | p <sup>(2)</sup> = 0,394  |
| <b>Ceftazidima</b>                                  | 0,00 ± 0,00 (0,00)               | 51,20 ± 81,66 (0,00)              | p <sup>(2)</sup> = 0,394  |
| <b>Teicoplanina</b>                                 | 0,00 ± 0,00 (0,00)               | 41,33 ± 101,25 (0,00)             | p <sup>(2)</sup> = 0,699  |
| <b>Anfotericina B</b>                               | 5,87 ± 14,37 (0,00)              | 20,53 ± 35,93 (0,00)              | p <sup>(2)</sup> = 0,589  |
| <b>Cefazolina</b>                                   | 1,59 ± 3,90 (0,00)               | 7,97 ± 12,71 (0,00)               | p <sup>(2)</sup> = 0,589  |
| <b>Polimixina E</b>                                 | 55,00 ± 134,72 (0,00)            | 0,00 ± 0,00 (0,00)                | p <sup>(2)</sup> = 0,699  |
| <b>Tigeciclina</b>                                  | 55,25 ± 85,59 (0,00)             | 0,00 ± 0,00 (0,00)                | p <sup>(2)</sup> = 0,394  |
| <b>Moxifloxacino</b>                                | 32,56 ± 54,48 (0,00)             | 0,00 ± 0,00 (0,00)                | p <sup>(2)</sup> = 0,394  |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste Mann-Whitney

(3) Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

O benefício financeiro corresponde a um objetivo secundário dos programas de gestão segura e eficaz de antimicrobianos. No entanto, sabe-se que a estruturação de processos impulsionando uma gestão focada em melhorias de resultados, especialmente envolvendo a terapia antimicrobiana, se refere a um fator que contribui potencialmente para a redução de custos na saúde (SUDA et al, 2017). Mendelson e col. (2019), afirmaram que para demonstração da economia de recursos financeiros

provenientes da implementação de *Stewardship Program*, faz-se necessária a definição de algumas métricas como monitoramento dos custos com a antibioticoterapia (MENDELSON et al, 2019).

A avaliação mostrou que a implantação de programas de gestão de antimicrobianos tem impacto nos custos, podendo gerar benefício financeiro para a unidade de saúde. Os parâmetros consumo e custos com estes medicamentos também foram avaliados em estudo que abordou a implantação do ASP. Após comparação dos períodos estudados, de forma semelhante ao evidenciado no presente estudo, Rathish et al. (2019), constataram redução importante deste desfecho em seus resultados pós-intervenção (RATHISH et al, 2019). Katsios e col. (2012), também identificaram redução dos custos com terapia antibacteriana, após implantação do ASP, considerando em pacientes acometidos por doenças infecciosas, assim como Honda et al. (2018) e Hagiwara et al. (2018) (KATSIOS et al, 2012; HONDA et al, 2018; HAGIWARA et al, 2018).

Outro estudo, após comparação dos períodos anterior e posterior à implantação do ASP, constatou redução importante de custos médios com antimicrobianos na UTI, passando de € 115.543 para € 73.477 (diferença média 42.065.4 euros;  $P < 0.001$ ), representando cerca de 36% de economia (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2018). Cisneros e col. (2014), em estudo realizado na Espanha, também constataram redução de custos com antimicrobianos após implantação do ASP, neste caso correspondente a 42%, achado que também foi confirmado por Kaki et al. (2011), que observaram relação do ASP com reduções dos custos totais com antimicrobianos na UTI (CISNEROS et al, 2014; KAKI et al, 2011). Estes achados confirmam nossas conclusões que foram representadas por cerca de 20% de economia de recursos, bem como a perspectiva de benefício financeiro gerado por este tipo de intervenção.

O valor médio global economizado, referente à utilização de antimicrobianos na UTI de estudo, após implantação do ASP, correspondeu a R\$ 76.520,88. Resultados similares foram apontados por Cappanera et al. (2019), quando realizaram pesquisa, com duração de 8 meses, analisando também os períodos anterior e posterior à implantação do programa, e identificaram redução dos custos relacionados à antibioticoterapia representada por uma economia de 57.541,16 euros (CAPPANERA et al, 2019).

Economia significativa de recursos relacionada à implantação de programas de gestão segura e eficaz de antimicrobianos também foi demonstrada em estudo

realizado no Canadá. Os resultados apontaram benefício financeiro e consideraram a possibilidade da respectiva medida ser adotada de forma universal nos sistemas de saúde canadenses (MAMUN et al, 2019). Estudo equivalente, realizado durante 1 ano, referente à implantação do *Stewardship Program*, comparando-se os períodos pré e pós implantação, também avaliou medidas de desfecho clínico. Além de outros parâmetros, foram considerados o consumo, os custos, taxas de infecção e o tempo de permanência, tendo sido evidenciada redução no consumo de antimicrobianos, com impacto positivo nos custos relacionados. Ainda segundo o estudo, a gestão por meio do programa, resultou em uma economia de meio milhão de dólares americanos. (RATHISH et al, 2019).

Quanto às limitações do estudo, devemos considerar que foi realizado em um único centro e apenas na UTI adulto geral do Hospital, não sendo possível generalizar os resultados encontrados. Outra questão importante, corresponde ao período de desenvolvimento da pesquisa que pode ter limitado o número de pacientes e de achados relevantes. Fatores de confusão e viés de seleção podem ter afetado os resultados do presente estudo. Alguns fatores de risco relacionados à aquisição de IRAS, incluindo infraestrutura, não foram analisados, no entanto, os pacientes foram considerados como expostos a esses riscos de forma semelhante, em ambos os períodos avaliados. É importante ressaltar que medir o impacto da implantação de programas como este, sobre o desenvolvimento da resistência, tem limitações, tendo em vista tratar-se de uma variável que pode ser influenciada por múltiplos fatores e uma associação causal clara entre as intervenções e a alteração do padrão da resistência pode ser muito difícil. O perfil de resistência evidenciado se aplicou principalmente a isolados resistentes aos antibióticos mais comumente testados, logo não necessariamente foi possível traçar o perfil para todas as drogas. Pode ter havido um número limitado de cepas, para alguns microrganismos com potencial de patogenicidade, não tendo sido identificados como mais frequentes e por este motivo não ter sido realizada a definição do perfil de resistência, devido à sua frequência limitada na população estudada. Quanto aos desfechos clínicos é possível que alguns fatores de confusão tenham afetado os resultados relacionados. Diferenças quanto à gravidade do estado de saúde da população atendida, uma vez que não foi possível a aplicação de algoritmos específicos que auxiliassem esta métrica, além de variações na eficácia das tecnologias médicas empregadas, adequação do processo de cuidado ao paciente e erros aleatórios, correspondem a fatores que podem ter

influenciado na robustez dos resultados. É necessário considerar ainda a possibilidade de sazonalidade como interferente nos achados da presente pesquisa. E por fim, cabe destacar a limitação de acesso ao antimicrobiano Piperacilina /Tazobactam, durante parte do período estudado, o que pode ter ocasionado impacto importante nos resultados.

## 6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A resistência microbiana é reconhecida como uma ameaça no campo da saúde atualmente. Enquanto a limitação do arsenal farmacoterapêutico antimicrobiano, ainda disponível, corresponder a uma realidade na prática clínica, terão que ser desenvolvidos e garantidos, urgentemente, protocolos e procedimentos que norteiem de maneira precoce e pelo menor tempo possível, de forma eficaz e segura a utilização destes medicamentos, especialmente em pacientes críticos submetidos a cuidados intensivos.

Processos que envolvem a prevenção e o controle de infecção são certamente, ferramentas indispensáveis para o manejo de pacientes graves e precisam ser implementados com a perspectiva de garantia de adesão por parte de toda a equipe multiprofissional, considerando indicadores de monitoramento que permitam a sua gestão efetiva. O ASP traz essa perspectiva promissora de busca para a otimização da terapia antimicrobiana, focada nos melhores resultados clínicos, microbiológicos e consequentemente financeiros e mostrou ter impacto positivo nestes desfechos envolvendo pacientes submetidos aos cuidados de terapia intensiva, acometidos por doenças infecciosas. O estudo demonstrou que o ASP é efetivo, e que a implementação de elementos reflete na melhoria dos resultados, trazendo benefícios estratégicos. A redução dos indicadores relacionados à mortalidade e tempo de permanência, mesmo não apresentando significância estatística, se referem à achados que necessitam ser considerados. Os desfechos financeiros foram positivos e representam um fator que contribui para a sustentabilidade do sistema, principalmente em uma era em que os custos médico-hospitalares têm cada vez mais se tornado crescentes, enquanto os recursos cada vez mais finitos.

Este estudo procurou despertar o universo de possibilidades e chamar a atenção da equipe de saúde quanto à emergência de cepas resistentes e a responsabilidade que se tem, enquanto profissional da área, em buscar estratégias que maximizem respostas farmacoterapêuticas mesmo em um cenário de limitação de tecnologias medicamentosas. Neste contexto, todas as iniciativas precisam ser impulsionadas e os esforços exigidos, não sendo aceitável que seja permitida a ineficiência em intervenções que tem impacto direto na morbimortalidade.

Estudos futuros voltados para uma abordagem focada na gestão de antimicrobianos podem ser desenvolvidos e otimizados, reunindo oportunidades de aferições, com delineamento apropriado e específico para determinadas topografias de infecção, sendo necessários para ajudar a esclarecer e comprovar associações entre as intervenções e os desfechos. Outra questão que deve ser considerada se refere ao fato destes pacientes críticos já serem admitidos na UTI, muitas vezes com história de antibioticoterapia prévia e colonizados por microrganismos resistentes, o que sugere ampliação do ASP para toda a unidade de saúde.

Por fim, inserido neste contexto, os achados da presente pesquisa servirão como base para a implementação do programa nas demais clínicas do hospital, considerando o perfil de cada uma, podendo ainda ser modelo para outras unidades de saúde, especialmente da rede que compõe o Sistema único de Saúde. O Objetivo maior é padronizar práticas envolvendo o uso de antimicrobianos de forma eficaz e segura para o aprimoramento dos resultados, mas não somente com este propósito. Em era de resistência microbiana, é essencial a priorização de mecanismos e barreiras tais como a manutenção de programas como este, desafio que exige cada vez mais o direcionamento de esforços conjuntos, bem como a adoção de processos que garantam a adesão às medidas de prevenção e controle de IRAS.

## REFERÊNCIAS

- ABUBAKAR, U.; TANGIISURAN, B. Nationwide survey of Pharmacist's involvement in antimicrobial stewardship program in Nigerian Tertiary Hospitals. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, out, 2019.
- AGUILERA-ALONSO, D. et al. Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica (AEP-SEIP) sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes. In: Anales de Pediatría. **Elsevier Doyma**, v. 91, n. 5, p. 351. e1-351. e13., nov, 2019.
- AKPAN, Mary Richard, et al. A review of quality measures for assessing the impact of antimicrobial stewardship programs in hospitals. **Antibiotics**, v. 5, n. 1, jan, 2016.
- ALLOUSH, Valerie et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 50, n. 1, p. 43-48, jan, 2006
- ALTMAN, D. G., Practical Statistics for Medical Research. 1. ed. London: CRC press, 1991, 611 pg.
- ÁLVAREZ-LERMA, Francisco et al. A before-and-after study of the effectiveness of an antimicrobial stewardship program in critical care. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 62, n. 4, p. e01825-17, abril, 2018.
- ARANCIBIA, José Miguel. ESTRATEGIAS PARA EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CRÍTICOS. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 30, n. 2, p. 151-159, mar-abri, 2019.
- BALKHY, Hanan H. et al. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: a 33-month surveillance study. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 156, dez, 2018.
- BASAK, Silpi; SINGH, Priyanka; RAJURKAR, Monali. Multidrug resistant and extensively drug resistant bacteria: A study. *Journal of pathogens*, jan, 2016.
- BASSETTI, Matteo et al. Challenges and research priorities to progress the impact of antimicrobial stewardship. **Drugs in context**, v. 8, p. 1-15, 2019.
- BAUER, Karri A. et al. Antibiotics and adverse events: the role of antimicrobial stewardship programs in 'doing no harm'. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 32, n. 6, p. 553-558, ago, 2019.
- BÉJAR-SERRANO, Sergio, et al. Infecciones por bacterias multirresistentes en pacientes cirróticos en un hospital terciario. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 42, n. 4, p. 228-238, abr, 2019.
- BERENHOLTZ, Sean M., et al. Qualitative review of intensive care unit quality indicators. **Journal of Critical Care**, v. 17, n.1, p.1-12, mar, 2002.
- BERTOLLO, Leandro G.; LUTKEMEYER, Diego S.; LEVIN, Anna S. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic

resistance? A systematic review. **American journal of infection control**, v. 46, n. 7, p. 824-836, jul, 2018

BILLINGS, Corrianne et al. Advancing the profession: An updated future-oriented competency model for professional development in infection prevention and control. **American journal of infection control**, v. 47, n. 6, p. 602-614, jun, 2019.

BINDA, F. et al. Nationwide survey of hospital antibiotic stewardship programs in France. **Médecine et Maladies Infectieuses**, p. 4206, set, 2019.

BORDE, Johannes P., et al. Feasibility and impact of an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a tertiary care university medical center. **BMC infectious diseases**, v. 14, n. 201, p. 1-8, abr, 2014.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+2+-+Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/7485b45a-074f-4b34-8868-61f1e5724501>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília [Internet] 2017 [citado 2018 Jun 8]. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 01/2019. Orientações para a notificação nacional das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), Resistência Microbiana (RM) e monitoramento do consumo de antimicrobianos no ano de 2019. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: <<http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/01/Notifica%C3%A7%C3%A3o-nacional-das-Infec%C3%A7%C3%B5es-Relacionadas-%C3%A0-Assist%C3%A2ncia-%C3%A0-Sa%C3%BAde-e-monitoramento-do-consumo-de-antimicrobianos.pdf>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

BRASIL. ANVISA. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA NO 01/2019. Brasília, 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01-2019+GVIMS-GGTES-ANVISA/fe25a070-06fd-42ff-962f-e80758ebc4e1>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

BRASIL. ANVISA. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde, Brasília, 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Prev%C3%A7%C3%A3o+e+o+Controle+da+Resist%C3%A2ncia+Microbiana+nos+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>> Acesso em: 14 de jan. 2020.

BRINK, Adrian J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 32, n. 6, p. 609-616, dez, 2019.

BITRAGO, Ernesto Martínez, et al. Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali-Colombia. **Infectio**, v. 18, n. 1, p. 3-11, jan-mar, 2014.

BUSANI, Stefano et al. Mortality in patients with septic shock by multidrug resistant bacteria: risk factors and impact of sepsis treatments. **Journal of intensive care medicine**, v. 34, n. 1, p. 48-54, jan, 2019.

CAPPANERA, Stefano et al. Educational ICU Antimicrobial Stewardship model: the daily activities of the AMS team over a 10-month period. **Le infezioni in medicina**, v. 27, n. 3, p. 251-257, set, 2019.

CASSINI, Alessandro et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 56-66, jan, 2019.

CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION et al. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. **Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC**, 2014. Disponível em :<<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

CHAMIEH, Amanda et al. Control and Elimination of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit. **Emerging infectious diseases**, v. 25, n. 10, p. 1928, out, 2019.

CHANG, Yea-Yuan et al. Implementation and outcomes of an antimicrobial stewardship program: Effectiveness of education. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 80, n. 6, p. 353-359, jun, 2017.

CHASSIN, Mark R., et al. Differences among hospitals in Medicare patient mortality. **Health services research**, v. 24, n.1, p. 1-31, abr, 1989.

CISNEROS, J. M., et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n.1, p. 82-88, fev, 2014.

WHO. Drug Utilization: ATC/DDD. Disponível em:  
<[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/utilization/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/utilization/en/)>  
> Acesso em: 15 de jan. 2020.

CONOVER, W. J., Practical Nonparametric Statistics. 2. ed. New York: Editora John Wiley & Sons, 1980, p. 495 (CONOVER, 1980)

COOK, Paul P.; GOOCH, Michael. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. **International journal of antimicrobial agents**, v. 45, n. 3, p. 262-267, mar, 2015.

COSGROVE, Sara E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. Supplement\_2, p. S82-S89, jan, 2006.

COYNE, L. A. et al. Antimicrobial use practices, attitudes and responsibilities in UK farm animal veterinary surgeons. **Preventive veterinary medicine**, v. 161, n. 2018, p. 115-126, dez, 2018.

DA CRUZ PADRÃO, Manuella, et al. Prevalência de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva. **Rev bras clin med**, v. 8, n. 2, p.125-8, mar, 2010.

DE OLIVEIRA, Waldeck Vasconcelos. Etiologia e perfil de susceptibilidade dos microrganismos isolados de hemoculturas no Hospital das Clínicas da UFPE no período de janeiro a dezembro de 2014. **RBAC**, v. 51, n. 1, p 40-5, jan, 2019.

DE SOUSA, Mônica Alves, et al. Hemoculturas positivas de pacientes da Unidade de Terapia Intensiva de um hospital escola de Goiânia-GO, entre 2010 e 2013. **Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, v. 41, n. 3, p. 627-635, jul-set, 2014

DELLIT, Timothy H. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 2, p. 159-177, jan, 2007.

DOERNBERG, Sarah B.; CHAMBERS, Henry F. Antimicrobial stewardship approaches in the intensive care unit. **Infectious Disease Clinics**, v. 31, n. 3, p. 513-534, set, 2017.

DYAR, Oliver J., et al. Knowledge, attitudes and practices relating to antibiotic use and antibiotic resistance among backyard pig farmers in rural Shandong province, China. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 175, n. 2020, fev, 2020.

ODPHP, HEALTH.GOV: Health Care-Associated Infections. [s.d.] Página inicial. Disponível em: < <https://health.gov/hcq/prevent-hai.asp> >. Acesso em: 12 de jan. de 2020.

FARAH, Sara M. et al. Trends in antimicrobial susceptibility patterns in King Fahad Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. **Saudi medical journal**, v. 40, n. 3, p. 252, mar, 2019.

FERETZAKIS, Georgios, et al. A 2-Year Single-Centre Audit on Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* Strains from an Intensive Care Unit and Other Wards in a General Public Hospital in Greece. **Antibiotics**, v. 8, n. 2, p. 62, mai, 2019

FIERENS, Jan; DEPUYDT, Pieter O.; DE WAELE, Jan J. A Practical Approach to Clinical Antibiotic Stewardship in the ICU Patient with Severe Infection. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, v. 40, n. 4, p. 435-446, ago, 2019.

FISHER, Christopher Chase et al. A theory-informed assessment of the barriers and facilitators to nurse-driven antimicrobial stewardship. **American journal of infection control**, v. 46, n. 12, p. 1365-1369, dez, 2018.

FOWLER, Leanne H.; LEE, Susan. Antibiotic Trends Amid Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Intensive Care Units. **Critical Care Nursing Clinics**, v. 29, n. 1, p. 111-118, mar, 2017.

FRATTARI, Antonella, et al. Control of Gram-negative multi-drug resistant microorganisms in an Italian ICU: Rapid decline as a result of a multifaceted intervention, including conservative use of antibiotics. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 84, n. 2019, p. 153-162, jul, 2019.

FRIDKIN, Scott et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 63, n. 9, p. 194, mar, 2014.

GARCÍA, Julio César; AMORTEGUI, Henry Robayo; MÁRQUEZ, Adriana Carrasco. Multirresistencia de *Acinetobacter baumannii*: revisión narrativa. **Acta Colombiana de Cuidado Intensivo**, v. 19, n. 4, p. 219-226, out-dez, 2019.

GARCÍA-RODRÍGUEZ, J. F. et al. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 38, n. 1, p. 161-170, jan, 2019.

GOFF, Debra A.; KARAM, George H.; HAINES, Stuart T. Impact of a national antimicrobial stewardship mentoring program: insights and lessons learned. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 74, n. 4, p. 224-231, fev, 2017

GRAU, Santiago et al. Widespread increase of empirical carbapenem use in acute care hospitals in Catalonia, Spain. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 37, n. 1, p. 36-40, jan, 2019.

HAGIWARA, D. et al. The impact of earlier intervention by an antimicrobial stewardship team for specific antimicrobials in a single weekly intervention. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 77, n. 2018, p. 34-39, dez, 2018.

HAGIYA, Hideharu et al. Association of Adverse Drug Events with Broad-spectrum Antibiotic Use in Hospitalized Patients: A Single-center Study. **Internal Medicine**, v. 58, n. 18, p. 2621-2625, mai, 2019.

HAMILTON, Keith W. et al. Point-of-prescription interventions to improve antimicrobial stewardship. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 8, p. 1252-1258, jan, 2015.

HECKER, Michelle T. et al. Impact of syndrome-specific antimicrobial stewardship interventions on use of and resistance to fluoroquinolones: An interrupted time series analysis. **American journal of infection control**, v. 47, n. 8, p. 869-875, ago, 2019.

HILL, Brandon et al. The role of an antimicrobial stewardship team in the use of rapid diagnostic testing in acute care: an official position statement of the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **infection control & hospital epidemiology**, v. 39, n. 4, p. 473-475, abr, 2018.

HONDA, Hitoshi et al. Efficacy of a Postprescription Review of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents With Feedback: A 4-Year Experience of Antimicrobial Stewardship at a Tertiary Care Center. In: **Open Forum Infectious Diseases**. US: Oxford University Press, v. 5, n. 12, p. 314, dez, 2018.

HOU, Dapeng, et al. Evaluation of the short-term effects of antimicrobial stewardship in the intensive care unit at a tertiary hospital in China. **PloS one**, v. 9, n.7, p. e101447, jul, 2014.

HSIA, Yingfen, et al. Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 7, p. e861-e871, jul, 2019.

IOANNIDIS, Konstantinos, et al. Do we need to adopt antifungal stewardship programmes?. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 27, n.1, p. 14-18, abr, 2020.

Jornal Oficial da União Europeia, Orientações da UE para a utilização prudente de agentes antimicrobianos no domínio da saúde humana, (2017/C 212/01). Disponível em: <[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)&from=EM](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=EM)> Acesso em: 13 de jan. 2020.

JUAN, Carlos. Optimizing the management of Pseudomonas aeruginosa infections with tools for the detection of resistance mechanisms and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis. **Enfermedades infecciosas y microbiología clinica**, v. 37, n. 10, p. 623-625, out, 2019.

KAKI, Reham et al. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 66, n. 6, p. 1223-1230, abr, 2011.

KALLEN, M. C. et al. Comparison of antimicrobial stewardship programs in acute care hospitals in four European countries: a cross-sectional survey. **International journal of antimicrobial agents**, v. 54, n. 3, p. 338-345, set, 2019.

KATSIOS, Christina M., et al. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. **Critical care**, v. 16, n. 6, p. 216, nov, 2012.

KERNÉIS, Solen; LUCET, Jean-Christophe. Controlling the Diffusion of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, v. 49, n. 4, p. 558-568, jul, 2019.

KIM, Tark, et al. Natural prognosis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients who did not receive appropriate antibiotic treatment: A retrospective multicenter study in Korea. **Medicine**, v. 97, n. 43, p. e12984, out, 2018.

KNUDSEN, Jenny Dahl, et al. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL-and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. e86457, jan, 2014

LAKOH, Sulaiman, et al. Antibiotic use among hospitalized adult patients in a setting with limited laboratory infrastructure in Freetown Sierra Leone, 2017–2018. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 90, n. 2020, p. 71-76, jan, 2020.

LAWTON, Rachel M. et al. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 21, n. 4, p. 256-259, abr, 2000.

LEONE, Sebastiano et al. New antibiotics for the treatment of serious infections in intensive care unit patients. **Current medical research and opinion**, v. 35, n. 8, p. 1331-1334, mar, 2019.

LI, H., et al. Patients with cirrhosis and SBP: increase in multidrug-resistant organisms and complications. **European Journal of Clinical Investigation**, p. e13198, dez, 2019.

LUYT, Charles-Edouard et al. Use of non-carbapenem antibiotics to treat severe extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in intensive care unit patients. **International journal of antimicrobial agents**, v. 53, n. 5, p. 547-552, mai, 2019.

MACVANE, Shawn H. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: a focus on gram-negative bacterial infections. **Journal of intensive care medicine**, v. 32, n. 1, p. 25-37, jan, 2017.

MADRAN, Bahar et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia. **American journal of infection control**, v. 46, n. 4, p. 420-424, abr, 2018.

MAMUN, Abdullah et al. Cost-benefit analysis of a population-based education program on the wise use of antibiotics. **Canadian Journal of Public Health**, v. 110, n. 6, p. 732-740, dez, 2019.

MANNING, Mary Lou et al. Antimicrobial stewardship and infection prevention—leveraging the synergy: A position paper update. **infection control & hospital epidemiology**, v. 39, n. 4, p. 467-472, abr, 2018.

MARTÍN-GUTIÉRREZ, Guillermo, et al. Efficacy and Safety of a Comprehensive Educational Antimicrobial Stewardship Program Focused on Antifungal Use. **Journal of Infection**, jan, 2020.

MAULDIN, Patrick D. et al. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 1, p. 109-115, jan, 2010.

MEDELL, Manuel, et al. Characterization and sensitivity to antibiotics of bacteria isolated from the lower respiratory tract of ventilated patients hospitalized in intensive care units. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 45-51, jan-fev, 2012.

MENDELSON, Marc et al. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. **Clinical Microbiology and Infection**, ago, 2019.

MOBASSERI, Golnaz, et al. Molecular Characterization of Multidrug-Resistant and Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Swine Farms in Malaysia. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 7, set, 2019.

MOEHRING, Rebekah W., et al. Expert consensus on metrics to assess the impact of patient-level antimicrobial stewardship interventions in acute-care settings. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 3, p. 377-383, dez, 2016.

MORRIS, Andrew M. et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 33, n. 5, p. 500-506, mai, 2012.

NIRWATI, Hera, et al. Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. In: *BMC Proceedings*. **BioMed Central**, v. 13, n. 20. p. 1-8, dez, 2019.

NORDMANN, Patrice; POIREL, Laurent. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 1, p. 521-528, nov, 2019.

Nunes FL. Análise das hemoculturas e culturas de ponta de cateter de pacientes oncohematológicos em um Hospital Universitário de Salvador (Bahia). Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

OKUMURA, Lucas Miyake; SILVA, Monica Maria Gomes da; VERONEZE, Izelandia. Effects of a bundled antimicrobial stewardship program on mortality: a cohort study. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 3, p. 246-252, mai-jun, 2015.

ONORATO, Lorenzo et al. The effect of an antimicrobial stewardship programme in two intensive care units of a teaching hospital: an interrupted time series analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, out, 2019.

OPAS. OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812)> Acesso em: 13 de jan. 2020.

OURGHANLIAN, Clément, et al. Pharmacists' role in Antimicrobial Stewardship and relationship with antibiotic consumption in hospitals: an observational multicentre study. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 20, p. 131-134, jul, 2019.

PAKYZ, Amy L., et al. Facilitators and barriers to implementing antimicrobial stewardship strategies: results from a qualitative study. **American journal of infection control**, v. 42, n. 10, p. 257-263, out, 2014.

PALWE, Snehal; KHOBRADE, Kshama; KHARAT, Arun S. Preserving the Dwindling  $\beta$ -lactams-Based Empiric Therapy Options for Gram-Negative Infections in Challenging Resistance Scenario: Lessons Learned and Way Forward. **Microbial Drug Resistance**, dez, 2019.

POLLACK, Lori A. et al. A concise set of structure and process indicators to assess and compare antimicrobial stewardship programs among EU and US hospitals: results from a multinational expert panel. **infection control & hospital epidemiology**, v. 37, n. 10, p. 1201-1211, out, 2016.

POLLACK, Loria A.; SRINIVASAN, Arjun. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. suppl\_3, p. S97-S100, out, 2014.

PONS, Maria J.; RUIZ, Joaquim. Current trends in epidemiology and antimicrobial resistance in intensive care units. **Journal of Emergency and Critical Care Medicine**, v. 3, n. 5, p. 1-12, jan, 2019.

PORTO, Ana Paula Matos et al. Global Point Prevalence Survey (Global-PPS) of Antimicrobial Consumption in Brazilian Hospitals. **Journal of Hospital Infection**, nov, 2019.

PRONOVOST, Peter J., et al. Developing and pilot testing quality indicators in the intensive care unit. **Journal of critical care**, v. 18, n. 3, p. 145-155, set, 2003.

RADA, Ana Mercedes et al. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. **Biomédica**, v. 39, n. suplemento 1, p. 199-220, mai, 2019.

RATHISH, Balram et al. How to Save Half a Million Dollars: An Antimicrobial Stewardship Program in a Tertiary Care Center. **Cureus**, v. 11, n. 7, jul, 2019.

RHODES, Andrew et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. **Intensive care medicine**, v. 43, n. 3, p. 304-377, mar, 2017.

RICHTER, Stefan E. et al. Risk factors for development of carbapenem resistance among gram-negative rods. In: **Open Forum Infectious Diseases**. US: Oxford University Press, v. 6, n. 3, p. ofz027, jan, 2019.

ROCHFORD, Connor et al. Global governance of antimicrobial resistance. **The Lancet**, v. 391, n. 10134, p. 1976-1978, mai, 2018.

ROLAIN, Jean-Marc; BAQUERO, F. The refusal of the Society to accept antibiotic toxicity: missing opportunities for therapy of severe infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 5, p. 423-427, mai, 2016.

RUBIN, Olivier. The glocalization of antimicrobial stewardship. **Globalization and health**, v. 15, n. 1, p. 54, set, 2019.

SCHECHNER, Vered, et al. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. **Clinical microbiology reviews**, v. 26, n. 2, p. 289-307, abr, 2013

SCHULZ, Lucas T.; FOX, Barry C.; POLK, Ron E. Can the antibiogram be used to assess microbiologic outcomes after antimicrobial stewardship interventions? A critical review of the literature. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 32, n. 8, p. 668-676, ago, 2012.

SCHUTS, Emelie C. et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 7, p. 847-856, jul, 2016.

SCHWEITZER, Valentijn A. et al. The quality of studies evaluating antimicrobial stewardship interventions: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 5, p. 555-561, mai, 2019.

SCOTT, Claire L. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (updated protocol). **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2017, n. 2, fev, 2017.

SENGEL, Buket Ertürk et al. The need for an antibiotic stewardship program in a hospital using a computerized pre-authorization system. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 82, p. 40-43, mai, 2019.

SILVA, Adriana, et al. Carbapenems and *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and epidemiology. In: Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment. **Elsevier**, v. 1, n. 2020, p. 253-268, dez, 2020.

SILVA, D. M., et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of ESKAPE pathogens from the Federal District, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 53, n. 4, p. 240-245, jul-ago, 2017.

Spellberg, B., Srinivasan, A., & Chambers, H. F. New societal approaches to empowering antibiotic stewardship. **Jama**, v. 315, n. 12, p. 1229-1230, mar, 2016.

STEINMANN, Karin Elisabeth et al. Impact of empowering leadership on antimicrobial stewardship: a single center study in a neonatal and pediatric intensive care unit and a literature review. **Frontiers in pediatrics**, v. 6, n. 294, p. 294, out, 2018.

SUDA, Katie J. et al. Antibiotic expenditures by medication, class, and healthcare setting in the United States, 2010–2015. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 2, p. 185-190, ago, 2017.

SUTTHIRUK, Nantanit et al. Thai clinicians' attitudes toward antimicrobial stewardship programs. **American journal of infection control**, v. 46, n. 4, p. 425-430, abr, 2018.

TACCONELLI, Evelina et al. Role of place of acquisition and inappropriate empirical antibiotic therapy on the outcome of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae infections. **International journal of antimicrobial agents**, v. 54, n. 1, p. 49-54, jul, 2019.

TAGGART, Linda R. et al. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. **BMC infectious diseases**, v. 15, n. 1, p. 480, out, 2015.

TAMMA, Pranita D. et al. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. **JAMA internal medicine**, v. 177, n. 9, p. 1308-1315, set, 2017.

TANDOGDU, Zafer et al. Condition-specific surveillance in health care-associated urinary tract infections as a strategy to improve empirical antibiotic treatment: an epidemiological modelling study. **World journal of urology**, v. 38, n. 2020, p. 1-8, set, 2019.

TARCHINI, Giorgio; LIAU, Kui Hin; SOLOMKIN, Joseph S. Antimicrobial stewardship in surgery: challenges and opportunities. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. suppl\_2, p. S112-S114, abr, 2017.

Team, Antibiotic Stewardship Action. "National quality partners playbook: antibiotic stewardship in acute care." National Quality Forum, Washington (DC), 2016.

TEIXEIRA, Paulo José Zimmermann, et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 6, p. 540-548, nov-dez, 2004.

TIMBERLAKE, Kathryn et al. Quality Metrics for Antimicrobial Stewardship Programs. **Pediatrics**, v. 143, n. 4, p. e20182372, abr, 2019.

TISZAI-SZUCS, Tamas et al. Feasibility of antimicrobial stewardship (AMS) in critical care settings: a multidisciplinary approach strategy. **Medical Sciences**, v. 6, n. 2, p. 40, mai, 2018.

TOLG, Maria-Stephanie A. et al. Antimicrobial Stewardship in Long-Term Care Facilities: Approaches to Creating an Antibigram when Few Bacterial Isolates Are Cultured Annually. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 19, n. 9, p. 744-747, set, 2018.

VAZOURAS, K., et al. Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 20, n. 2020, p. 4-10, mar, 2020.

VENTOLA, C. Lee. The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 5, p. 344, mai, 2015.

VERMA, Madhur et al. Antimicrobial stewardship programme in a trauma centre of a tertiary care hospital in North India: Effects and implementation challenges. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 17, n. 2019, p. 283-290, jun, 2019

VICKERS, Richard J. et al. Combating resistance while maintaining innovation: the future of antimicrobial stewardship. **Future microbiology**, v. 40, n. 15, p. 1331-1341, set, 2019.

VILLEGAS, Maria Virginia, et al. Increasing prevalence of extended-spectrum-betalactamase among Gram-negative bacilli in Latin America: 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 34-39, jan-fev, 2011.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway, 2019. Disponível em: <[https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf)> Acesso em: 13 de jan. 2020.

WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf?ua=1>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

WHO. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo, Norway, 2003. Disponível em: <<https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

WOJKOWSKA-MACH, Jadwiga et al. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in Poland; findings and implications. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 136, nov, 2018.

WHO et al. A crescente ameaça da resistência antimicrobiana-Opções de Ação. Genebra: World Health Organization, 2012. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181_eng.pdf?sequence=1)> Acesso em: 13 de jan. 2020.

WHO et al. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit. 2019. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329404/9789241515481-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

WHO et al. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. 2017. Disponível em? <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1)> Acesso em: 13 de jan. 2020.

WHO et al. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2017-2018. 2018. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259744/9789241513449-eng.pdf?sequence=1>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

WHO et al. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. 2018. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf?ua=1>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

WHO et al. **Diagnostic stewardship: a guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites**. World Health Organization, 2016. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251553/WHO-DGO-AMR-2016.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

WHO, et al. Ten threats to global health in 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>> Acesso em: 13 de jan. 2020.

XIAO, Meng et al. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in China: a review of two multicentre surveillance programmes, and application of revised CLSI susceptibility breakpoints. **International journal of antimicrobial agents**, v. 40, n. 5, p. 445-449, nov, 2012.

YAMADA, Koichi et al. The intervention by an antimicrobial stewardship team can improve clinical and microbiological outcomes of resistant gram-negative

bacteria. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 23, n. 12, p. 1001-1006, dez, 2019.

Yu A, Flott K, Chainani N, Fontana G, Darzi A. Patient Safety 2030. London, UK: NIHR, Imperial Patient Safety Translational Research Centre, 2016.

## APÊNDICE A – CHECK LIST DE ELEMENTOS ESSENCIAIS DO ASP

(Continua)

| ELEMENTOS ESSENCIAIS DOS PROGRAMAS HOSPITALARES DE ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS: FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO |                                                                                                                                                                                                                                           | ANTES DO ASP | DEPOIS DO ASP |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|
| <b>Compromisso da Liderança Hospitalar</b>                                                                | 1 – [EXEMPLO DE PRIORIDADE] A liderança do Hospital fornece aos líderes do programa de gestão de antibióticos, tempo dedicado para gerenciar o programa e realizar intervenções diárias?                                                  |              |               |
|                                                                                                           | 2 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] A liderança do Hospital fornece aos líderes do programa de gerenciamento de antibióticos recursos (por exemplo, suporte de TI, treinamento) para conduzir o programa de forma eficaz?                         |              |               |
|                                                                                                           | 3 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] O seu programa de gestão de antibiótico tem um executivo sênior que serve como ponto de contato ou “ <i>champion</i> ” para ajudar a garantir que o programa tenha recursos e apoio para realizar sua missão? |              |               |
|                                                                                                           | 4 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] O(s) gestor (es) do programa tem reuniões agendadas regularmente com a liderança do hospital e / ou com a diretoria para relatar e discutir a atividades, recursos e resultados?                              |              |               |
|                                                                                                           | 5 - A liderança de seu hospital garante que funcionários dos principais departamentos de suporte e grupos têm tempo suficiente para contribuir com as atividades do programa?                                                             |              |               |
|                                                                                                           | 6 - A liderança do Hospital garante que as atividades envolvendo a gestão de antibióticos sejam integradas com outros esforços para a melhoria da qualidade e segurança do paciente, como gerenciamento de sepse e de diagnósticos?       |              |               |
|                                                                                                           | 7 - A liderança do Hospital apoia o cadastramento de relatórios nos órgãos regulatórios (por exemplo, ANVISA), incluindo qualquer suporte de TI necessário?                                                                               |              |               |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                           |              |               |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS PRIORITÁRIOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                           |              |               |
| <b>Prestação de contas</b>                                                                                | 1 – Seu Hospital possui um líder ou co-líderes responsáveis pelo gerenciamento do programa e resultados das atividades de gestão?                                                                                                         |              |               |
|                                                                                                           | a. Se um profissional não médico é o líder de programa, a instalação possui um médico designado que pode servir como um ponto de contato e suporte para o líder não médico?                                                               |              |               |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                           |              |               |

## APÊNDICE A – CHECK LIST DE ELEMENTOS ESSENCIAIS DO ASP

(Continua)

| ELEMENTOS ESSENCIAIS DOS PROGRAMAS HOSPITALARES DE ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS: FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ANTES DO ASP | DEPOIS DO ASP |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|
| Expertise em Farmácia                                                                                     | 1 - A sua unidade possui farmacêutico (s) responsável por liderar os esforços de implementação e melhora do uso de antibióticos?                                                                                                                                                                                                                                      |              |               |
|                                                                                                           | 2 – Os esforços para implementação do programa incluem farmacêutico (s) líder com treinamento específico e / ou experiência em administração de antibióticos?                                                                                                                                                                                                         |              |               |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |               |
| Ação: Implementação de Intervenções que Melhoram o Uso de antibióticos                                    | 1 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] Seu hospital executa auditoria e <i>feedback</i> prospectivos para agentes antibióticos?                                                                                                                                                                                                                                                  |              |               |
|                                                                                                           | 2 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] Seu Hospital executa pré-autorização para agentes antibióticos?                                                                                                                                                                                                                                                                           |              |               |
|                                                                                                           | 3 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] Seu hospital possui recomendações de tratamento específicas da unidade, com base em diretrizes nacionais e suscetibilidade dos patógenos locais, para auxiliar na seleção de antibióticos para condições clínicas?                                                                                                                        |              |               |
|                                                                                                           | 4 – Seu Hospital possui intervenções específicas (por exemplo, garantir a duração correta da terapia) para garantir o uso ideal de antibióticos no tratamento das infecções mais comuns?                                                                                                                                                                              |              |               |
|                                                                                                           | 5 - Sua instalação possui intervenções específicas para garantir o uso ideal de antibióticos nas seguintes situações?                                                                                                                                                                                                                                                 |              |               |
|                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Sepses</li> <li>b. Infecção por <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>c. Interromper antibióticos desnecessários em novos casos de infecção por <i>Clostridium difficile</i></li> <li>d. Infecções invasivas comprovadas por cultura</li> <li>e. Revisão da antibioticoterapia parenteral ambulatorial planejada</li> </ul> |              |               |
|                                                                                                           | 6- Sua instalação possui uma política que exige que prescritores documentem na solicitação inicial a dose, duração e indicação para todas as prescrições de antibióticos?                                                                                                                                                                                             |              |               |
|                                                                                                           | 7 – Seu Hospital possui um procedimento formal para todos os prescritores conduzirem revisões diárias de seleção de antibióticos até um diagnóstico definitivo e o estabelecimento da duração do tratamento (ou seja, tempo limite)?                                                                                                                                  |              |               |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |               |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS PRIORITÁRIOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |               |

## APÊNDICE A – CHECK LIST DE ELEMENTOS ESSENCIAIS DO ASP

(Continua)

| ELEMENTOS ESSENCIAIS DOS PROGRAMAS HOSPITALARES DE ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS: FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO |                                                                                                                                                                                                                                                  | ANTES DO ASP | DEPOIS DO ASP |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|
| Rastreamento Do Uso de antibióticos e Resultados                                                          | 1 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] O seu programa de gestão de antibióticos monitora o uso de antibióticos e submete aos órgãos Regulatórios Competentes?                                                                                               |              |               |
|                                                                                                           | 2 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] O seu programa de gestão de antibióticos monitora intervenções prospectivas de auditoria e feedback, rastreando os tipos de intervenções e aceitação de recomendações?                                               |              |               |
|                                                                                                           | 3 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] O seu programa de gestão de antibióticos monitora intervenções de pré-autorização rastreando quais agentes estão sendo solicitados para quais condições?                                                             |              |               |
|                                                                                                           | 4 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] Sua gestão do programa monitora a aderência às recomendações específicas de tratamento do hospital?                                                                                                                  |              |               |
|                                                                                                           | 5 - Seu programa de gestão monitora a adesão a uma política de documentação (dose, duração e indicação)?                                                                                                                                         |              |               |
|                                                                                                           | 6 - Seu programa monitora a performance do tratamento nos intervalos de administração dos antibióticos para avaliar a frequência de utilização e se as oportunidades de melhoria de uso estão sendo acionadas durante estes intervalos de tempo? |              |               |
|                                                                                                           | 7 - O seu programa de administração de antibióticos rotineiramente realiza avaliações de uso de medicamentos para avaliar cursos de terapia para antibióticos e / ou infecções para identificar oportunidades para melhorar o uso?               |              |               |
|                                                                                                           | 8 - Seu programa de administração de antibióticos avalia com que frequência os pacientes recebem alta nos antibióticos corretos para a duração recomendada?                                                                                      |              |               |
|                                                                                                           | 9 - O seu programa de administração de antibióticos rastreia a resistência a antibióticos enviando ao ANVISA?                                                                                                                                    |              |               |
|                                                                                                           | 10-O seu programa de administração de antibióticos rastreia as taxas de CDI no contexto do uso de antibióticos?                                                                                                                                  |              |               |
|                                                                                                           | 11-Seu hospital acompanha antibiogramas (relatório cumulativo de suscetibilidade a antibióticos)?                                                                                                                                                |              |               |
| TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |              |               |
| TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS PRIORITÁRIOS POR ELEMENTO ESSENCIAL                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |              |               |

## APÊNDICE A – CHECK LIST DE ELEMENTOS ESSENCIAIS DO ASP

(Conclusão)

| ELEMENTOS ESSENCIAIS DOS PROGRAMAS HOSPITALARES DE ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS: FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO |                                                                                                                                                                                                 | ANTES DO ASP | DEPOIS DO ASP |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|
| Divulgação do Uso de antibióticos e Resultados                                                            | 1.Sua gestão de antibióticos oferece facilidade de compartilhamento do programa e / ou relatórios individuais específicos de prescritores sobre como os prescritores devem usar os antibióticos |              |               |
|                                                                                                           | 2. Seu hospital emite relatório de adesão à gestão de antibióticos e às recomendações de tratamento aos prescritores (por exemplo, resultados das avaliações de uso de medicamentos, etc.)?     |              |               |
|                                                                                                           | 3. Seu hospital distribuiu informações referentes aos resultados de antibiogramas para prescritores?                                                                                            |              |               |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                              |                                                                                                                                                                                                 |              |               |
| Educação                                                                                                  | 1. Seu programa fornece educação aos prescritores e outros profissionais da equipe referente à prescrição ideal, efeitos adversos e reações a antibióticos, além de resistência?                |              |               |
|                                                                                                           | 2. Seu programa fornece educação aos prescritores como parte do processo de auditoria prospectiva e <i>feedback</i> (às vezes chamado de “ <i>handshake stewardship</i> ”)?                     |              |               |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                              |                                                                                                                                                                                                 |              |               |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS PARA TODOS OS ELEMENSTOS ESSENCIAIS</b>                                 |                                                                                                                                                                                                 |              |               |

Fonte: Adaptado de CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>> Acesso em: 11 de dez 2019.

## APÊNDICE B – TABELAS DAS VARIÁVEIS

Tabela 1 - Quantificação de exemplos por tipo de Elemento Essencial, incluindo os prioritários

(Continua)

| ELEMENTOS ESSENCIAIS DOS PROGRAMAS HOSPITALARES DE ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS:<br>FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO |                                                                                                                                                                                                                                                  | ANTES DO<br>ASP | DEPOIS DO<br>ASP |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| <b>Compromisso<br/>da Liderança<br/>Hospitalar</b>                                                           | 1 – <b>[EXEMPLO DE PRIORIDADE]</b> A liderança do Hospital fornece aos líderes do programa de gestão de antibióticos, tempo dedicado para gerenciar o programa e realizar intervenções diárias?                                                  |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 2 - <b>[EXEMPLO DE PRIORIDADE]</b> A liderança do Hospital fornece aos líderes do programa de gerenciamento de antibióticos recursos (por exemplo, suporte de TI, treinamento) para conduzir o programa de forma eficaz?                         |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 3 - <b>[EXEMPLO DE PRIORIDADE]</b> O seu programa de gestão de antibiótico tem um executivo sênior que serve como ponto de contato ou “ <i>champion</i> ” para ajudar a garantir que o programa tenha recursos e apoio para realizar sua missão? |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 4 - <b>[EXEMPLO DE PRIORIDADE]</b> O(s) gestor (es) do programa tem reuniões agendadas regularmente com a liderança do hospital e / ou com a diretoria para relatar e discutir a atividades, recursos e resultados?                              |                 |                  |
|                                                                                                              | 5 - A liderança de seu hospital garante que funcionários dos principais departamentos de suporte e grupos têm tempo suficiente para contribuir com as atividades do programa?                                                                    |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 6 - A liderança do Hospital garante que as atividades envolvendo a gestão de antibióticos sejam integradas com outros esforços para a melhoria da qualidade e segurança do paciente, como gerenciamento de sepsis e de diagnósticos?             |                 |                  |
|                                                                                                              | 7 - A liderança do Hospital apoia o cadastramento de relatórios nos órgãos regulatórios (por exemplo, ANVISA), incluindo qualquer suporte de TI necessário?                                                                                      | SIM             | SIM              |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                  | 1               | 5                |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS PRIORITÁRIOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  | 0               | 3                |

Tabela 1 - Quantificação de exemplos por tipo de Elemento Essencial, incluindo os prioritários

(Continua)

| ELEMENTOS ESSENCIAIS DOS PROGRAMAS HOSPITALARES DE ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS:<br>FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO |                                                                                                                                                                                                                                                | ANTES DO<br>ASP | DEPOIS DO<br>ASP |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Prestação de<br>contas                                                                                       | 1 – Seu Hospital possui um líder ou co-líderes responsáveis pelo gerenciamento do programa e resultados das atividades de gestão?                                                                                                              |                 | SIM              |
|                                                                                                              | b. Se um profissional não médico é o líder de programa, a instalação possui um médico designado que pode servir como um ponto de contato e suporte para o líder não médico?                                                                    |                 | SIM              |
| TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                | 0               | 2                |
| Expertise em<br>Farmácia                                                                                     | 1 - A sua unidade possui farmacêutico (s) responsável por liderar os esforços de implementação e melhora do uso de antibióticos?                                                                                                               |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 2 – Os esforços para implementação do programa incluem farmacêutico (s) líder com treinamento específico e / ou experiência em administração de antibióticos?                                                                                  |                 | SIM              |
| TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                | 0               | 2                |
| Ação:<br>Implementação<br>de<br>Intervenções<br>que<br>Melhoram o<br>Uso de<br>antibióticos                  | 1 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] Seu hospital executa auditoria e <i>feedback</i> prospectivos para agentes antibióticos?                                                                                                                           |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 2 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] Seu Hospital executa pré-autorização para agentes antibióticos?                                                                                                                                                    |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 3 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] Seu hospital possui recomendações de tratamento específicas da unidade, com base em diretrizes nacionais e suscetibilidade dos patógenos locais, para auxiliar na seleção de antibióticos para condições clínicas? | SIM             | SIM              |
|                                                                                                              | 4 – Seu Hospital possui intervenções específicas (por exemplo, garantir a duração correta da terapia) para garantir o uso ideal de antibióticos no tratamento das infecções mais comuns?                                                       |                 | SIM              |

Continua

Tabela 1 - Quantificação de exemplos por tipo de Elemento Essencial, incluindo os prioritários

(Continua)

| ELEMENTOS ESSENCIAIS DOS PROGRAMAS HOSPITALARES DE ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS:<br>FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO |                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ANTES DO<br>ASP | DEPOIS DO<br>ASP |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Ação:<br>Implementação<br>de<br>Intervenções<br>que<br>Melhoram o<br>Uso de<br>antibióticos                  | 5 - Sua instalação possui intervenções específicas para garantir o uso ideal de antibióticos nas seguintes situações?                                                                                                                                                                       |                 |                  |
|                                                                                                              | f. Sepses<br>g. Infecção por <i>Staphylococcus aureus</i><br>h. Interromper antibióticos desnecessários em novos casos de infecção por <i>Clostridium difficile</i><br>i. Infecções invasivas comprovadas por cultura<br>j. Revisão da antibioticoterapia parenteral ambulatorial planejada |                 |                  |
|                                                                                                              | 6- Sua instalação possui uma política que exige que prescritores documentem na solicitação inicial a dose, duração e indicação para todas as prescrições de antibióticos?                                                                                                                   | SIM             | SIM              |
|                                                                                                              | 7 – Seu Hospital possui um procedimento formal para todos os prescritores conduzirem revisões diárias de seleção de antibióticos até um diagnóstico definitivo e o estabelecimento da duração do tratamento (ou seja, tempo limite)?                                                        |                 |                  |
|                                                                                                              | <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                                                                                                                                                                                                                | 2               | 5                |
| <b>TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS PRIORITÁRIOS POR ELEMENTO ESSENCIAL</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1               | 3                |
| Rastreamento<br>Do Uso de<br>antibióticos<br>e Resultados                                                    | 1 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] O seu programa de gestão de antibióticos monitora o uso de antibióticos e submete aos órgãos Regulatórios Competentes?                                                                                                                                          | SIM             | SIM              |
|                                                                                                              | 2 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] O seu programa de gestão de antibióticos monitora intervenções prospectivas de auditoria e feedback, rastreando os tipos de intervenções e aceitação de recomendações?                                                                                          |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 3 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] O seu programa de gestão de antibióticos monitora intervenções de pré-autorização rastreando quais agentes estão sendo solicitados para quais condições?                                                                                                        |                 | SIM              |

Tabela 1 - Quantificação de exemplos por tipo de Elemento Essencial, incluindo os prioritários

(Continua)

| ELEMENTOS ESSENCIAIS DOS PROGRAMAS HOSPITALARES DE ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS:<br>FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO |                                                                                                                                                                                                                                                  | ANTES DO<br>ASP | DEPOIS DO<br>ASP |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Rastreamento<br>Do Uso de<br>antibióticos<br>e Resultados                                                    | 4 - [EXEMPLO DE PRIORIDADE] Sua gestão do programa monitora a aderência às recomendações específicas de tratamento do hospital?                                                                                                                  |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 5 - Seu programa de gestão monitora a adesão a uma política de documentação (dose, duração e indicação)?                                                                                                                                         |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 6 - Seu programa monitora a performance do tratamento nos intervalos de administração dos antibióticos para avaliar a frequência de utilização e se as oportunidades de melhoria de uso estão sendo acionadas durante estes intervalos de tempo? |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 7 - O seu programa de administração de antibióticos rotineiramente realiza avaliações de uso de medicamentos para avaliar cursos de terapia para antibióticos e / ou infecções para identificar oportunidades para melhorar o uso?               |                 | SIM              |
|                                                                                                              | 8 - Seu programa de administração de antibióticos avalia com que frequência os pacientes recebem alta nos antibióticos corretos para a duração recomendada?                                                                                      |                 |                  |
|                                                                                                              | 9 - O seu programa de administração de antibióticos rastreia a resistência a antibióticos enviando ao ANVISA?                                                                                                                                    | SIM             | SIM              |
|                                                                                                              | 10-O seu programa de administração de antibióticos rastreia as taxas de CDI no contexto do uso de antibióticos?                                                                                                                                  |                 |                  |
|                                                                                                              | 11-Seu hospital acompanha antibiogramas (relatório cumulativo de suscetibilidade a antibióticos)?                                                                                                                                                | SIM             | SIM              |
| TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  | 3               | 9                |
| TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS PRIORITÁRIOS POR ELEMENTO ESSENCIAL                                           |                                                                                                                                                                                                                                                  | 1               | 4                |

Tabela 1 - Quantificação de exemplos por tipo de Elemento Essencial, incluindo os prioritários

(Conclusão)

| ELEMENTOS ESSENCIAIS DOS PROGRAMAS HOSPITALARES DE ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS:<br>FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO |                                                                                                                                                                                                  | ANTES DO<br>ASP | DEPOIS DO<br>ASP |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Divulgação do<br>Uso de<br>antibióticos<br>e Resultados                                                      | 1. Sua gestão de antibióticos oferece facilidade de compartilhamento do programa e / ou relatórios individuais específicos de prescritores sobre como os prescritores devem usar os antibióticos |                 |                  |
|                                                                                                              | 2. Seu hospital emite relatório de adesão à gestão de antibióticos e às recomendações de tratamento aos prescritores (por exemplo, resultados das avaliações de uso de medicamentos, etc.)?      |                 |                  |
|                                                                                                              | 3. Seu hospital distribuiu informações referentes aos resultados de antibiogramas para prescritores?                                                                                             | SIM             | SIM              |
| TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL                                                        |                                                                                                                                                                                                  | 1               | 1                |
| Educação                                                                                                     | 1. Seu programa fornece educação aos prescritores e outros profissionais da equipe referente à prescrição ideal, efeitos adversos e reações a antibióticos, além de resistência?                 | SIM             | SIM              |
|                                                                                                              | 2. Seu programa fornece educação aos prescritores como parte do processo de auditoria prospectiva e <i>feedback</i> (às vezes chamado de “handshake stewardship”)?                               |                 |                  |
| TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS POR ELEMENTO ESSENCIAL                                                        |                                                                                                                                                                                                  | 1               | 1                |
| TOTAL DE EVIDÊNCIA DE EXEMPLOS PARA TODOS OS ELEMENSTOS ESSENCIAIS                                           |                                                                                                                                                                                                  | 8               | 25               |

Fonte: Adaptado de CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019.  
Disponível em: <<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>> Acesso em: 11 de dez 2019.

Tabela 2 - Variáveis relacionadas à distribuição dos pacientes, à ocorrência de IRAS e à Taxa de utilização de dispositivos

(Continua)

| PERFIL DE PACIENTES E DAS IRAS NOTIFICADAS |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--------------------------------------------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Variáveis                                  |                             | JAN | FEV | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL | AGO | SET | OUT | NOV | DEZ |
| Total de pacientes                         |                             | 23  | 38  | 48  | 46  | 43  | 34  | 29  | 37  | 40  | 39  | 45  | 39  |
| Média de idade                             |                             | 46  | 48  | 47  | 45  | 43  | 41  | 44  | 42  | 42  | 45  | 47  | 39  |
| Quanto ao Sexo                             | Masculino                   | 18  | 23  | 39  | 29  | 25  | 9   | 18  | 23  | 27  | 30  | 32  | 22  |
|                                            | feminino                    | 5   | 15  | 9   | 17  | 18  | 25  | 11  | 14  | 13  | 10  | 13  | 17  |
| Quanto ao Perfil assistencial              | Clínico                     | 12  | 27  | 31  | 30  | 17  | 17  | 10  | 13  | 13  | 9   | 18  | 11  |
|                                            | Cirúrgico                   | 11  | 11  | 17  | 16  | 26  | 17  | 19  | 24  | 27  | 30  | 27  | 28  |
| Quanto ao perfil por especialidade médica  | Cirurgia Geral              | 2   | 6   | 9   | 5   | 4   | 1   | 4   | 4   | 5   | 9   | 9   | 9   |
|                                            | Cirurgia Vascular           | 3   | 2   | 2   | 1   | 1   | 1   | 2   | 1   | 1   | 4   | 3   | 2   |
|                                            | Clínica Geral               | 4   | 7   | 12  | 2   | 9   | 9   | 4   | 8   | 5   | 4   | 8   | 6   |
|                                            | Neurocirurgia               | 7   | 18  | 20  | 24  | 21  | 12  | 10  | 17  | 20  | 15  | 16  | 15  |
|                                            | Neurologia                  | 7   | 4   | 4   | 12  | 8   | 8   | 3   | 4   | 8   | 4   | 9   | 5   |
|                                            | Ortopedia e Traumatologia   | 0   | 1   | 0   | 0   | 0   | 1   | 2   | 2   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                                            | Queimados                   | 0   | 0   | 1   | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   | 1   | 1   | 0   | 1   |
|                                            | Pediatria                   | 0   | 0   | 0   | 2   | 0   | 0   | 1   | 1   | 0   | 1   | 0   | 1   |
|                                            | Cirurgia Buco Maxilo Facial | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                                            | Cirurgia Plástica           | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   | 0   |
|                                            | Oncologia Clínica           | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 2   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |

Tabela 2 - Variáveis relacionadas à distribuição dos pacientes, à ocorrência de IRAS e à Taxa de utilização de dispositivos

(Conclusão)

| PERFIL DE PACIENTES E DAS IRAS NOTIFICADAS         |                        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|----------------------------------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Variáveis                                          |                        | JAN   | FEV   | MAR   | ABR   | MAI   | JUN   | JUL   | AGO   | SET   | OUT   | NOV   | DEZ   |
| Infecções<br>Relacionadas à<br>Assistência à Saúde | Total de IRAS          | 61    | 61    | 56    | 45    | 53    | 65    | 40    | 45    | 29    | 45    | 34    | 51    |
|                                                    | ICS relacionada ao CVC | 11    | 8     | 12    | 13    | 11    | 18    | 5     | 8     | 8     | 9     | 9     | 15    |
|                                                    | ITU relacionada à SVD  | 21    | 15    | 14    | 13    | 12    | 17    | 6     | 6     | 10    | 8     | 11    | 12    |
|                                                    | PNU relacionado à VM   | 17    | 19    | 8     | 10    | 14    | 12    | 17    | 16    | 13    | 13    | 10    | 12    |
|                                                    | Infecções Cutâneas     | 2     | 10    | 8     | 5     | 7     | 12    | 6     | 7     | 7     | 7     | 3     | 7     |
|                                                    | Outras IRAS            | 10    | 9     | 4     | 4     | 9     | 6     | 6     | 8     | 8     | 8     | 1     | 5     |
| Taxa de utilização de<br>dispositivos              | CVC                    | 77,29 | 80,67 | 88,33 | 84,33 | 84,67 | 93,67 | 78,67 | 96,33 | 82,67 | 88,67 | 84,00 | 83,67 |
|                                                    | SVD                    | 79,96 | 70,67 | 72,00 | 64,67 | 70,33 | 62,33 | 72,67 | 67,00 | 65,67 | 64,67 | 79,00 | 76,00 |
|                                                    | VM                     | 56,76 | 64,00 | 59,67 | 54,33 | 66,33 | 57,00 | 63,67 | 67,67 | 67,33 | 54,33 | 64,33 | 68,33 |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste t-Student com variâncias desiguais

(3) Através do teste Mann-Whitney.

Tabela 3 - Estatística do índice de positividade, tipo e incidência de microrganismos

(Continua)

| DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO - ÍNDICE DE POSITIVIDADE DE MICRORGANISMOS ISOLADOS (%) |                                                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Váriáveis                                                                          |                                                  | JAN   | FEV   | MAR   | ABR   | MAI   | JUN   | JUL   | AGO   | SET   | OUT   | NOV   | DEZ   |
| Índice de positividade global                                                      | Global                                           | 25,12 | 25,88 | 22,77 | 34,63 | 26,18 | 27,67 | 27,11 | 22,16 | 28,31 | 29,08 | 27,01 | 26,08 |
| Índice de positividade por tipo de microorganismo                                  | Fungos                                           | 5,71  | 10,42 | 3,45  | 3,20  | 5,32  | 7,29  | 5,66  | 4,88  | 3,74  | 4,67  | 3,19  | 1,94  |
|                                                                                    | Bactérias                                        | 94,29 | 89,58 | 96,55 | 96,80 | 94,68 | 92,71 | 94,34 | 95,12 | 96,26 | 95,33 | 96,81 | 98,06 |
| Índice de positividade de bactérias, por grupo morfológico                         | Gram-positivos                                   | 14,14 | 15,12 | 23,81 | 14,05 | 22,47 | 14,61 | 15,00 | 16,67 | 23,30 | 14,71 | 9,89  | 12,87 |
|                                                                                    | Gram-negativos                                   | 85,86 | 84,88 | 76,19 | 85,95 | 77,53 | 85,39 | 85,00 | 83,33 | 76,70 | 85,29 | 90,11 | 87,13 |
| Microrganismo                                                                      | Culturas negativas                               | 74,88 | 74,12 | 77,23 | 65,37 | 73,82 | 72,33 | 72,89 | 77,84 | 71,69 | 70,92 | 72,99 | 73,92 |
|                                                                                    | <i>Acinetobacter baumannii</i>                   | 5,98  | 6,20  | 3,93  | 7,76  | 6,13  | 4,61  | 7,67  | 6,49  | 7,94  | 12,23 | 7,47  | 6,84  |
|                                                                                    | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                    | 5,98  | 3,77  | 5,76  | 7,20  | 6,69  | 7,20  | 6,39  | 5,68  | 5,56  | 4,89  | 9,20  | 7,85  |
|                                                                                    | <i>Klebsiella pneumoniae</i>                     | 0,72  | 4,85  | 1,05  | 3,88  | 3,34  | 3,46  | 3,84  | 2,16  | 1,85  | 1,90  | 1,15  | 2,53  |
|                                                                                    | <i>Proteus mirabilis</i>                         | 2,63  | 1,35  | 1,05  | 4,16  | 0,56  | 2,88  | 1,53  | 0,54  | 1,85  | 1,36  | 2,87  | 0,76  |
|                                                                                    | <i>Serratia marcescens</i>                       | 0,96  | 0,54  | 1,05  | 1,66  | 1,67  | 0,86  | 0,26  | 0,00  | 0,53  | 0,82  | 1,44  | 2,03  |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus aureus</i>                     | 0,72  | 0,54  | 0,26  | 1,39  | 0,84  | 1,15  | 0,51  | 0,54  | 0,79  | 0,27  | 0,86  | 2,03  |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus haemolyticus</i>               | 0,72  | 0,00  | 0,52  | 0,28  | 0,84  | 0,86  | 0,51  | 0,81  | 1,59  | 1,36  | 0,29  | 0,76  |
|                                                                                    | <i>Providencia stuartii</i>                      | 0,24  | 1,08  | 0,52  | 0,00  | 0,00  | 0,86  | 0,26  | 0,00  | 1,32  | 0,27  | 0,57  | 1,27  |
|                                                                                    | <i>Escherichia coli</i>                          | 0,48  | 0,00  | 0,79  | 1,94  | 0,00  | 0,29  | 0,00  | 0,00  | 1,06  | 1,36  | 0,00  | 0,25  |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus hominis</i> ssp <i>hominis</i> | 0,00  | 1,08  | 0,26  | 0,28  | 0,84  | 0,29  | 0,77  | 0,00  | 1,32  | 0,82  | 0,57  | 0,00  |

Tabela 3 - Estatística do índice de positividade, tipo e incidência de microrganismos

(Continua)

| DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO - ÍNDICE DE POSITIVIDADE DE MICRORGANISMOS ISOLADOS (%) |                                          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Váriáveis                                                                          |                                          | JAN  | FEV  | MAR  | ABR  | MAI  | JUN  | JUL  | AGO  | SET  | OUT  | NOV  | DEZ  |
| Microrganismo                                                                      | <i>Klebsiella oxytoca</i>                | 0,00 | 0,81 | 1,57 | 0,83 | 0,00 | 0,29 | 0,00 | 1,62 | 0,26 | 0,27 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus capitis</i>            | 0,72 | 0,27 | 0,26 | 1,39 | 1,11 | 0,29 | 0,26 | 0,54 | 0,53 | 0,27 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Candida albicans</i>                  | 0,24 | 1,35 | 0,00 | 0,00 | 0,56 | 0,86 | 0,26 | 0,00 | 1,06 | 0,27 | 0,57 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus epidermidis</i>        | 0,48 | 0,27 | 0,79 | 0,55 | 0,28 | 0,58 | 0,51 | 0,54 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,25 |
|                                                                                    | <i>Coagulase negative Staphylococcus</i> | 0,00 | 0,27 | 2,09 | 0,00 | 0,56 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,79 | 0,00 | 0,29 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Enterococcus faecalis</i>             | 0,48 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,28 | 0,29 | 0,77 | 0,54 | 0,53 | 0,00 | 0,29 | 0,25 |
|                                                                                    | <i>Burkholderia cepacia</i>              | 0,24 | 0,27 | 0,26 | 0,55 | 0,28 | 0,86 | 0,26 | 0,54 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Candida sp</i>                        | 0,00 | 0,27 | 0,79 | 0,55 | 0,00 | 0,29 | 0,51 | 0,00 | 0,00 | 0,54 | 0,00 | 0,51 |
|                                                                                    | <i>Candida tropicalis</i>                | 0,72 | 0,27 | 0,00 | 0,28 | 0,56 | 0,29 | 0,51 | 0,27 | 0,00 | 0,54 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>      | 0,72 | 0,27 | 0,52 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,27 | 0,00 | 0,00 | 0,29 | 0,25 |
|                                                                                    | <i>Enterococcus faecium</i>              | 0,00 | 0,81 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,27 | 0,26 | 1,09 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Enterobacter cloacae complex</i>      | 0,48 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,00 | 0,58 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,27 | 0,29 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus lugdunensis</i>        | 0,00 | 0,27 | 0,26 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,27 | 0,29 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Acinetobacter spp</i>                 | 0,96 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Enterobacter aerogenes</i>            | 0,00 | 0,54 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,51 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

Tabela 3 - Estatística do índice de positividade, tipo e incidência de microrganismos

(Continua)

| DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO - ÍNDICE DE POSITIVIDADE DE MICRORGANISMOS ISOLADOS (%) |                                          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Váriáveis                                                                          |                                          | JAN  | FEV  | MAR  | ABR  | MAI  | JUN  | JUL  | AGO  | SET  | OUT  | NOV  | DEZ  |
| Microrganismo                                                                      | <i>Candida famata</i>                    | 0,24 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,29 | 0,00 | 0,27 | 0,00 | 0,00 | 0,29 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Klebsiella pneumoniae ssp ozaenae</i> | 0,48 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,51 |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus warneri</i>            | 0,24 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,29 | 0,26 | 0,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Candida glabrata</i>                  | 0,24 | 0,27 | 0,00 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Candida dubliniensis</i>              | 0,00 | 0,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Candida parapsilosis</i>              | 0,00 | 0,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Candida lusitanae</i>                 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,29 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Enterococcus ssp</i>                  | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Achromobacter xylosoxidans</i>        | 0,24 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Acinetobacter hydrophilia/caviae</i>  | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Candida lipolytica</i>                | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Citrobacter koseri</i>                | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Coagulase positive Staphylococcus</i> | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Elizabethkingia meningoseptica</i>    | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,29 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Enterobacter gergoviae</i>            | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

Tabela 3 - Estatística do índice de positividade, tipo e incidência de microrganismos

(Conclusão)

| DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO - ÍNDICE DE POSITIVIDADE DE MICRORGANISMOS ISOLADOS (%) |                                                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Váriáveis                                                                          |                                                 | JAN  | FEV  | MAR  | ABR  | MAI  | JUN  | JUL  | AGO  | SET  | OUT  | NOV  | DEZ  |
| Microrganismo                                                                      | <i>Klebsiella spp</i>                           | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,27 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Pseudomonas oryzihabitans</i>                | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Serratia rubidaea</i>                        | 0,24 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Serratia fonticola</i>                       | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus auricularis</i>               | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus intermedius</i>               | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus saprophyticus</i>             | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Staphylococcus sciuri</i>                    | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Streptococcus pneumoniae</i>                 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                                                                                    | <i>Streptococcus constellatus ssp pharyngis</i> | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

Fonte: do próprio auto, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste Mann-Whitney.

Tabela 4 - Estatística das variáveis relacionadas à medida de consumo DDD/ 1000 pacientes-dia

(Continua)

| Antimicrobianos                  | DDD POR 1000 PACIENTES-DIA, POR ANTIMICROBIANO MONITORADO |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                                  | JAN                                                       | FEV     | MAR     | ABR     | MAI     | JUN     | JUL     | AGO     | SET     | OUT     | NOV     | DEZ     |
| <b>Meropenem</b>                 | 831,070                                                   | 745,600 | 823,350 | 648,020 | 558,370 | 573,590 | 645,160 | 462,750 | 584,810 | 500,770 | 470,630 | 222,350 |
| <b>Vancomicina</b>               | 269,010                                                   | 306,160 | 428,860 | 319,350 | 262,380 | 313,250 | 408,700 | 405,530 | 285,130 | 256,050 | 335,420 | 179,440 |
| <b>Amicacina</b>                 | 88,710                                                    | 140,280 | 74,880  | 95,240  | 84,680  | 106,800 | 70,280  | 91,010  | 100,000 | 86,980  | 36,900  | 79,490  |
| <b>Cefepima</b>                  | 105,700                                                   | 278,960 | 180,300 | 92,560  | 165,030 | 51,310  | 114,060 | 200,750 | 66,460  | 70,280  | 138,990 | 124,420 |
| <b>Polimixina B</b>              | 254,990                                                   | 188,330 | 251,150 | 186,900 | 201,230 | 239,060 | 143,240 | 206,990 | 137,550 | 122,890 | 165,080 | 59,140  |
| <b>Polimixina E</b>              | 0,000                                                     | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 4,330   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   |
| <b>Ceftriaxona</b>               | 82,950                                                    | 150,580 | 86,410  | 185,710 | 129,030 | 51,310  | 135,370 | 72,580  | 131,650 | 66,820  | 34,520  | 57,600  |
| <b>Metronidazol</b>              | 18,430                                                    | 43,760  | 29,950  | 15,480  | 51,840  | 2,390   | 69,120  | 13,820  | 27,850  | 0,000   | 46,030  | 34,560  |
| <b>Fluconazol</b>                | 309,910                                                   | 82,250  | 8,060   | 186,900 | 61,060  | 41,770  | 93,320  | 183,180 | 35,710  | 35,710  | 64,290  | 28,800  |
| <b>Clindamicina</b>              | 78,340                                                    | 33,030  | 0,000   | 34,920  | 27,270  | 0,000   | 11,900  | 11,520  | 24,470  | 19,970  | 0,000   | 34,560  |
| <b>Oxacilina</b>                 | 23,040                                                    | 177,610 | 55,300  | 328,570 | 247,120 | 0,000   | 117,510 | 48,390  | 281,010 | 165,900 | 107,140 | 0,000   |
| <b>Levofloxacino</b>             | 0,000                                                     | 23,170  | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 11,520  | 0,000   | 0,000   | 13,100  | 46,080  |
| <b>Ciprofloxacino</b>            | 21,890                                                    | 7,720   | 10,940  | 4,760   | 6,340   | 13,720  | 0,000   | 0,000   | 3,800   | 25,350  | 27,380  | 32,260  |
| <b>Micafungina</b>               | 0,000                                                     | 9,010   | 28,800  | 0,000   | 16,130  | 0,000   | 11,520  | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   |
| <b>Moxifloxacino</b>             | 0,000                                                     | 1,290   | 0,000   | 0,000   | 18,430  | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   |
| <b>Tigeciclina</b>               | 0,000                                                     | 0,000   | 0,000   | 9,520   | 0,000   | 16,710  | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   |
| <b>Linezolida</b>                | 16,130                                                    | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 10,740  | 16,130  | 0,000   | 0,000   | 33,410  | 0,000   | 0,000   |
| <b>Piperacilina e Tazobactam</b> | 0,000                                                     | 8,270   | 17,030  | 189,290 | 99,980  | 81,320  | 163,680 | 137,010 | 214,830 | 137,010 | 120,920 | 113,680 |

Tabela 4 - Estatística das variáveis relacionadas à medida de consumo DDD/ 1000 pacientes-dia

(Concluído)

| Antimicrobianos       | DDD POR 1000 PACIENTES-DIA, POR ANTIMICROBIANO MONITORADO |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |       |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
|                       | JAN                                                       | FEV   | MAR   | ABR   | MAI   | JUN   | JUL   | AGO   | SET   | OUT   | NOV    | DEZ   |
| <b>Cefazolina</b>     | 0,000                                                     | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 1,590 | 3,070 | 0,000 | 0,000 | 4,610 | 0,000  | 0,000 |
| <b>Teicoplanina</b>   | 0,000                                                     | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 2,530 | 0,000 | 0,000  | 0,000 |
| <b>Ceftazidima</b>    | 0,000                                                     | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 6,910 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 10,710 | 0,000 |
| <b>Anfotericina B</b> | 0,000                                                     | 3,680 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 8,230 | 0,000 | 0,000 | 3,290 | 0,000  | 0,000 |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias desiguais

(2) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(3) Através do teste Mann-Whitney.

Tabela 5 - Estatística das variáveis relacionadas à medida de uso (DOT) global e por antimicrobiano

(Continua)

| Variáveis             | DOT POR 1000 PACIENTES-DIA, GLOBAL E POR ANTIMICROBIANO MONITORADO |         |         |          |          |          |          |          |          |         |         |         |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|
|                       | JAN                                                                | FEV     | MAR     | ABR      | MAI      | JUN      | JUL      | AGO      | SET      | OUT     | NOV     | DEZ     |
| <b>DOT Global</b>     | 1622,12                                                            | 1768,34 | 1642,86 | 1595,238 | 1422,811 | 1346,062 | 1526,498 | 1414,747 | 1317,722 | 1091,01 | 1173,81 | 921,659 |
| <b>Meropenem</b>      | 525,346                                                            | 508,366 | 535,714 | 469,048  | 403,226  | 378,282  | 436,636  | 336,406  | 350,633  | 330,645 | 346,429 | 198,157 |
| <b>Vancomicina</b>    | 395,161                                                            | 378,378 | 458,525 | 330,952  | 327,189  | 361,575  | 366,359  | 354,839, | 289,873  | 223,502 | 253,571 | 208,525 |
| <b>Amicacina</b>      | 88,710                                                             | 135,135 | 78,341  | 95,238   | 92,166   | 113,365  | 58,756   | 102,535  | 106,329  | 96,774  | 36,905  | 93,318  |
| <b>Cefepima</b>       | 99,780                                                             | 243,243 | 142,857 | 83,333   | 120,968  | 59,666   | 79,493   | 161,290  | 53,165   | 48,387  | 103,571 | 82,949  |
| <b>Polimixina B</b>   | 207,373                                                            | 164,736 | 207,373 | 170,238  | 169,355  | 224,344  | 132,488  | 168,203  | 125,316  | 108,295 | 144,048 | 63,367  |
| <b>Polimixina E</b>   | 0,000                                                              | 0,000   | 0,000   | 0,000    | 0,000    | 13,126   | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000   | 0,000   | 0,000   |
| <b>Ceftriaxona</b>    | 65,668                                                             | 123,552 | 70,276  | 127,381  | 102,535  | 41,766   | 109,447  | 64,516   | 97,468   | 40,323  | 34,524  | 46,083  |
| <b>Metronidazol</b>   | 14,977                                                             | 52,767  | 29,954  | 15,476   | 8,065    | 2,387    | 69,124   | 13,825   | 27,848   | 0,000   | 52,381  | 34,562  |
| <b>Fluconazol</b>     | 117,512                                                            | 63,063  | 8,065   | 96,429   | 23,041   | 29,833   | 61,060   | 84,101   | 15,190   | 27,650  | 30,952  | 25,346  |
| <b>Clindamicina</b>   | 54,147                                                             | 25,740  | 11,521  | 32,143   | 24,194   | 0,000    | 12,673   | 11,521   | 21,519   | 14,977  | 0,000   | 27,650  |
| <b>Oxacilina</b>      | 5,760                                                              | 29,601  | 9,217   | 54,762   | 43,779   | 0,000    | 19,585   | 8,065    | 46,835   | 27,650  | 17,857  | 0,000   |
| <b>Levofloxacino</b>  | 0,000                                                              | 23,166  | 0,000   | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000   | 13,095  | 23,041  |
| <b>Ciprofloxacino</b> | 32,258                                                             | 3,861   | 11,521  | 4,762    | 6,912    | 26,253   | 0,000    | 0,000    | 3,797    | 18,433  | 27,381  | 16,129  |
| <b>Micafungina</b>    | 0,000                                                              | 9,009   | 28,802  | 0,000    | 16,129   | 0,000    | 11,521   | 0,000    | 0,000    | 0,000   | 0,000   | 8,065   |
| <b>Moxifloxacino</b>  | 0,000                                                              | 1,287   | 0,000   | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000   | 0,000   | 0,000   |
| <b>Tigeciclina</b>    | 0,000                                                              | 0,000   | 0,000   | 4,762    | 0,000    | 8,353    | 0,000    | 0,000    | 0,000    | 0,000   | 0,000   | 0,000   |

Tabela 5 - Estatística das variáveis relacionadas à medida de uso (DOT) global e por antimicrobiano

(Conclusão)

| Variáveis                        | DOT POR 1000 PACIENTES-DIA, GLOBAL E POR ANTIMICROBIANO MONITORADO |       |        |         |        |        |         |         |         |         |         |        |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------|--------|---------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
|                                  | JAN                                                                | FEV   | MAR    | ABR     | MAI    | JUN    | JUL     | AGO     | SET     | OUT     | NOV     | DEZ    |
| <b>Linezolida</b>                | 16,129                                                             | 0,000 | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 10,740 | 16,129  | 0,000   | 0,000   | 33,410  | 0,000   | 0,000  |
| <b>Piperacilina e Tazobactam</b> | 0,000                                                              | 6,435 | 17,281 | 110,714 | 80,645 | 75,179 | 131,336 | 109,447 | 174,684 | 117,512 | 105,952 | 94,470 |
| <b>Cefazolina</b>                | 0,000                                                              | 0,000 | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 1,193  | 2,304   | 0,000   | 0,000   | 3,456   | 0,000   | 0,000  |
| <b>Teicoplanina</b>              | 0,000                                                              | 0,000 | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000   | 5,063   | 0,000   | 0,000   | 0,000  |
| <b>Ceftazidima</b>               | 0,000                                                              | 0,000 | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 13,825 | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 7,143   | 0,000  |
| <b>Anfotericina B</b>            | 0,000                                                              | 0,000 | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 5,760  | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000  |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste Mann-Whitney

Tabela 6 - Estatística da variável relacionada à DOT do meropenem por topografia da Infecção

| Variáveis                      | DOT POR 1000 PACIENTES-DIA REFERENTE AO MEROPENEM POR TOPOGRAFIA DA INFECÇÃO |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                                | JAN                                                                          | FEV     | MAR     | ABR     | MAI     | JUN     | JUL     | AGO     | SET     | OUT     | NOV     | DEZ     |
| <b>Gastrintestinal</b>         | 11,521                                                                       | 51,480  | 31,106  | 21,429  | 2,304   | 0,000   | 43,779  | 38,018  | 8,861   | 43,779  | 30,952  | 0,000   |
| <b>Respiratório</b>            | 349,078                                                                      | 320,463 | 258,065 | 240,476 | 269,585 | 318,616 | 230,415 | 200,461 | 274,684 | 239,631 | 186,905 | 168,203 |
| <b>Sepse</b>                   | 6,912                                                                        | 39,897  | 24,194  | 16,667  | 10,369  | 34,606  | 0,000   | 25,346  | 0,000   | 8,065   | 42,857  | 3,456   |
| <b>Sistema Nervoso Central</b> | 131,336                                                                      | 75,933  | 87,558  | 71,429  | 36,866  | 8,353   | 84,101  | 36,866  | 0,000   | 32,258  | 42,857  | 8,065   |
| <b>Demais Topografias</b>      | 26,498                                                                       | 16,731  | 134,793 | 119,048 | 84,101  | 16,706  | 78,341  | 35,714  | 67,089  | 6,912   | 42,857  | 18,433  |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

Tabela 7 - Estatísticas das variáveis relacionadas ao total de solicitação de antimicrobianos

(Continua)

| Total de casos de solicitação por antimicrobianos |      |      |     |     |     |     |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------------------|------|------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|
| Variável                                          | JAN  | FEV  | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL  | AGO  | SET  | OUT  | NOV  | DEZ  |
| Média de uso de antimicrobianos por paciente      | 2,78 | 3,28 | 3   | 2,7 | 3   | 4   | 3,21 | 2,34 | 3,38 | 2,77 | 2,85 | 2,71 |
| Total de casos de solicitação de antimicrobianos  | 141  | 159  | 153 | 149 | 165 | 118 | 150  | 133  | 119  | 110  | 104  | 104  |
| Meropenem                                         | 41   | 39   | 45  | 39  | 42  | 32  | 38   | 27   | 26   | 29   | 26   | 18   |
| Vancomicina                                       | 34   | 28   | 39  | 25  | 33  | 27  | 35   | 31   | 23   | 22   | 19   | 20   |
| Amicacina                                         | 10   | 15   | 9   | 11  | 12  | 11  | 7    | 10   | 10   | 11   | 6    | 7    |
| Cefepima                                          | 12   | 25   | 15  | 11  | 17  | 6   | 9    | 21   | 5    | 5    | 13   | 23   |
| Polimixina B                                      | 16   | 14   | 21  | 16  | 15  | 18  | 10   | 12   | 7    | 10   | 12   | 5    |
| Polimixina E                                      | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   | 1   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Ceftriaxona                                       | 8    | 13   | 9   | 16  | 13  | 6   | 12   | 7    | 12   | 7    | 3    | 6    |
| Metronidazol                                      | 2    | 7    | 5   | 2   | 6   | 1   | 9    | 2    | 4    | 0    | 4    | 2    |
| Fluconazol                                        | 9    | 5    | 1   | 7   | 3   | 3   | 4    | 8    | 2    | 5    | 3    | 3    |
| Clindamicina                                      | 5    | 4    | 1   | 4   | 4   | 0   | 2    | 1    | 3    | 2    | 0    | 4    |
| Oxacilina                                         | 1    | 3    | 1   | 4   | 6   | 0   | 2    | 1    | 5    | 3    | 1    | 0    |
| Levofloxacino                                     | 0    | 1    | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 1    | 0    | 0    | 2    | 2    |
| Ciprofloxacino                                    | 2    | 1    | 2   | 1   | 1   | 3   | 0    | 0    | 1    | 2    | 3    | 2    |
| Micafungina                                       | 0    | 1    | 3   | 0   | 1   | 0   | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Moxifloxacino                                     | 0    | 1    | 0   | 0   | 2   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Tigeciclina                                       | 0    | 0    | 0   | 1   | 0   | 1   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Linezolida                                        | 1    | 0    | 0   | 0   | 0   | 1   | 1    | 0    | 0    | 2    | 0    | 0    |

Tabela 7 - Estatísticas das variáveis relacionadas ao total de solicitação de antimicrobianos

(Conclusão)

| Total de casos de solicitação por antimicrobianos |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Variável                                          | JAN | FEV | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL | AGO | SET | OUT | NOV | DEZ |
| <b>Piperacilina e Tazobactam</b>                  | 0   | 1   | 2   | 12  | 10  | 7   | 16  | 12  | 20  | 10  | 11  | 12  |
| <b>Cefazolina</b>                                 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 1   | 0   | 0   | 1   | 0   | 0   |
| <b>Teicoplanina</b>                               | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   | 0   | 0   |
| <b>Ceftazidima</b>                                | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   |
| <b>Anfotericina B</b>                             | 0   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0   | 2   | 0   | 0   | 1   | 0   | 0   |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Tabela 8- Estatística das variáveis relacionadas a Taxa de incidência de bactérias multirresistentes e ao perfil de resistência dos microrganismos mais frequentes

(Continua)

| DESFECHOS MICROBIOLÓGICOS (%)                                  |                                                                     |        |        |        |        |        |       |        |        |        |        |       |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Taxa de incidência de bactérias multirresistentes selecionadas |                                                                     |        |        |        |        |        |       |        |        |        |        |       |
| % DE BACTÉRIAS<br>MULTIRRESISTENTES                            | JAN                                                                 | FEV    | MAR    | ABR    | MAI    | JUN    | JUL   | AGO    | SET    | OUT    | NOV    | DEZ   |
|                                                                | 39,171                                                              | 24,453 | 16,129 | 27,381 | 27,650 | 22,673 | 8,065 | 18,433 | 18,987 | 19,585 | 17,857 | 8,065 |
| Droga testada                                                  | Perfil de resistência de isolados de <i>Acinetobacter baumannii</i> |        |        |        |        |        |       |        |        |        |        |       |
| Amicacina                                                      | 17                                                                  | 22     | 27     | 15     | 15     | 13     | 17    | 17     | 7      | 20     | 8      | 20    |
| Gentamicina                                                    | 56                                                                  | 50     | 47     | 33     | 30     | 50     | 53    | 54     | 28     | 23     | 32     | 28    |
| Amoxicilina e Ácido<br>Clavulânico                             |                                                                     |        |        |        |        |        |       |        | 100    |        |        |       |
| Ampicilina e<br>sulbactam                                      | 50                                                                  | 39     | 40     | 37     | 40     | 38     | 40    | 67     | 14     | 36     | 36     | 12    |
| Cefepima                                                       | 100                                                                 | 100    | 100    | 89     | 95     | 88     | 100   | 92     | 93     | 98     | 88     | 96    |
| Ceftazidima                                                    | 100                                                                 | 100    | 93     | 89     | 95     | 94     | 100   | 96     | 93     | 98     | 100    | 100   |
| Ceftriaxona                                                    | 100                                                                 | 100    | 93     | 89     | 95     | 88     | 100   | 96     | 93     | 100    | 96     | 96    |
| Cefuroxima                                                     | 100                                                                 | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100   | 100    | 100    | 100    | 100    | 100   |
| Cefuroxima Axetil                                              | 100                                                                 | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100   | 100    | 100    | 100    | 100    | 100   |
| Imipenem                                                       | 100                                                                 | 100    | 100    | 89     | 95     | 94     | 93    | 96     | 89     | 93     | 92     | 96    |
| Meropenem                                                      | 100                                                                 | 100    | 100    | 89     | 100    | 94     | 93    | 100    | 90     | 95     | 92     | 96    |
| Piperacilina e<br>Tazobactam                                   |                                                                     |        |        | 0      | 0      | 0      |       |        | 0      | 0      |        | 0     |
| Ciprofloxacina                                                 | 100                                                                 | 100    | 100    | 89     | 95     | 94     | 100   | 92     | 97     | 98     | 100    | 92    |
| Tigeciclina                                                    | 0                                                                   | 18     | 0      | 0      | 0      |        | 0     |        |        | 7      | 4      | 4     |

Tabela 8- Estatística das variáveis relacionadas a Taxa de incidência de bactérias multirresistentes e ao perfil de resistência dos microrganismos mais frequentes

(Continua)

| DESFECHOS MICROBIOLÓGICOS (%)          |                                                                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                                        | JAN                                                                       | FEV | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL | AGO | SET | OUT | NOV | DEZ |
| <b>Droga testada</b>                   | <b>Perfil de resistência de isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <b>Amicacina</b>                       | 60                                                                        | 64  | 68  | 73  | 67  | 76  | 60  | 76  | 62  | 81  | 78  | 57  |
| <b>Gentamicina</b>                     | 54                                                                        | 57  | 64  | 73  | 75  | 76  | 76  | 76  | 67  | 88  | 78  | 63  |
| <b>Ampicilina e Sulbactam</b>          |                                                                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 100 |     |
| <b>Amoxicilina e Ácido Clavulânico</b> |                                                                           |     |     |     |     |     | 100 |     | 100 |     |     |     |
| <b>Cefepima</b>                        | 60                                                                        | 71  | 91  | 77  | 83  | 88  | 76  | 81  | 90  | 97  | 83  | 77  |
| <b>Ceftazidima</b>                     | 67                                                                        | 79  | 86  | 81  | 83  | 88  | 75  | 90  | 80  | 97  | 83  | 77  |
| <b>Ceftriaxona</b>                     | 100                                                                       | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <b>Cefuroxima</b>                      | 100                                                                       | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <b>Cefuroxima Axetil</b>               | 100                                                                       | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <b>Imipenem</b>                        | 84                                                                        | 86  | 91  | 88  | 83  | 96  | 80  | 95  | 90  | 97  | 100 | 83  |
| <b>Meropenem</b>                       | 76                                                                        | 93  | 91  | 85  | 83  | 92  | 76  | 95  | 90  | 97  | 94  | 80  |
| <b>Piperacilina e Tazobactam</b>       | 0                                                                         | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 50  | 0   |
| <b>Ciprofloxacino</b>                  |                                                                           |     | 86  | 81  | 83  | 80  | 72  | 86  | 90  | 94  | 78  | 70  |

Tabela 8- Estatística das variáveis relacionadas a Taxa de incidência de bactérias multirresistentes e ao perfil de resistência dos microrganismos mais frequentes

(Continua)

| DESFECHOS MICROBIOLÓGICOS (%)    |                                                                          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                                  | JAN                                                                      | FEV | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL | AGO | SET | OUT | NOV | DEZ |
| <b>Droaga testada</b>            | <b>Perfil de resistência de isolados de <i>Klebsiella pneumoniae</i></b> |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <b>Amicacina</b>                 | 33                                                                       | 0   | 0   | 0   | 25  | 8   | 0   | 0   | 0   | 14  | 0   | 0   |
| <b>Gentamicina</b>               | 100                                                                      | 56  | 100 | 43  | 50  | 58  | 29  | 63  | 33  | 43  | 25  | 60  |
| <b>Ampicilina</b>                | 100                                                                      | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <b>Ampicilina e sulbactam</b>    | 100                                                                      | 88  | 100 | 93  | 92  | 100 | 57  | 88  | 83  | 100 | 75  | 80  |
| <b>BLSE</b>                      | 0                                                                        | 0   | 0   | 25  | 67  | 40  | 40  | 50  | 0   | 100 | 100 | 20  |
| <b>Cefepima</b>                  | 100                                                                      | 81  | 100 | 93  | 92  | 67  | 50  | 88  | 83  | 100 | 75  | 70  |
| <b>Cefoxitina</b>                | 100                                                                      | 75  | 100 | 93  | 92  | 67  | 50  | 88  | 83  | 100 | 75  | 70  |
| <b>Ceftazidima</b>               | 100                                                                      | 81  | 100 | 93  | 100 | 75  | 57  | 88  | 83  | 100 | 100 | 80  |
| <b>Ceftriaxona</b>               | 100                                                                      | 81  | 100 | 93  | 100 | 100 | 57  | 88  | 83  | 100 | 100 | 80  |
| <b>Cefuroxima</b>                | 100                                                                      | 81  | 100 | 93  | 100 | 100 | 57  | 88  | 100 | 100 | 100 | 80  |
| <b>Cefuroxima Axetil</b>         | 100                                                                      | 81  | 100 | 93  | 100 | 100 | 57  | 88  | 100 | 100 | 100 | 80  |
| <b>Ertapenem</b>                 | 100                                                                      | 75  | 100 | 93  | 92  | 67  | 43  | 88  | 83  | 100 | 75  | 70  |
| <b>Imipenem</b>                  | 100                                                                      | 75  | 100 | 93  | 92  | 67  | 43  | 88  | 83  | 100 | 75  | 70  |
| <b>Meropenem</b>                 | 100                                                                      | 75  | 100 | 93  | 92  | 67  | 43  | 88  | 83  | 100 | 75  | 70  |
| <b>Piperacilina e Tazobactam</b> |                                                                          | 0   |     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| <b>Ciprofloxacina</b>            | 100                                                                      | 63  | 75  | 71  | 92  | 58  | 50  | 88  | 67  | 86  | 75  | 60  |
| <b>Tigeciclina</b>               | 0                                                                        | 21  | 50  | 45  | 20  | 50  | 29  | 40  | 50  | 67  | 0   | 40  |

Tabela 8- Estatística das variáveis relacionadas a Taxa de incidência de bactérias multirresistentes e ao perfil de resistência dos microrganismos mais frequentes

(Continua)

| DESFECHOS MICROBIOLÓGICOS (%)    |                                                                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                                  | JAN                                                                  | FEV | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL | AGO | SET | OUT | NOV | DEZ |
| <b>Droga testada</b>             | <b>Perfil de resistência de isolados de <i>Proteus mirabilis</i></b> |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <b>Amicacina</b>                 | 0                                                                    | 0   | 0   | 7   | 0   | 0   | 0   | 0   | 29  | 20  | 0   | 0   |
| <b>Gentamicina</b>               | 9                                                                    | 80  | 0   | 40  | 0   | 40  | 17  | 50  | 29  | 40  | 20  | 33  |
| <b>Ampicilina</b>                | 100                                                                  | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 86  | 80  | 100 | 100 |
| <b>Ampicilina e sulbactam</b>    | 100                                                                  | 100 | 75  | 93  | 100 | 90  | 100 | 100 | 71  | 60  | 100 | 67  |
| <b>Cefepima</b>                  | 100                                                                  | 100 | 50  | 87  | 100 | 80  | 67  | 50  | 57  | 20  | 90  | 67  |
| <b>Cefoxitina</b>                | 91                                                                   | 20  | 0   | 87  | 100 | 60  | 100 | 0   | 29  | 20  | 60  | 67  |
| <b>Ceftazidima</b>               | 91                                                                   | 20  | 25  | 87  | 100 | 60  | 83  | 0   | 29  | 20  | 60  | 67  |
| <b>Ceftriaxona</b>               | 100                                                                  | 100 | 100 | 100 | 100 | 90  | 100 | 100 | 71  | 60  | 100 | 100 |
| <b>Cefuroxima</b>                | 100                                                                  | 100 | 100 | 100 | 100 | 90  | 100 | 100 | 86  | 60  | 100 | 100 |
| <b>Cefuroxima Axetil</b>         | 100                                                                  | 100 | 100 | 100 | 100 | 90  | 100 | 100 | 86  | 60  | 100 | 100 |
| <b>Ertapenem</b>                 | 91                                                                   | 20  | 0   | 87  | 50  | 60  | 83  | 0   | 29  | 0   | 56  | 67  |
| <b>Imipenem</b>                  | 100                                                                  | 80  | 25  | 93  | 100 | 90  | 100 | 100 | 71  | 100 | 90  | 100 |
| <b>Meropenem</b>                 | 91                                                                   | 20  | 0   | 87  | 50  | 60  | 67  | 0   | 29  | 40  | 60  | 67  |
| <b>Piperacilina e Tazobactam</b> | 0                                                                    | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |     | 0   | 0   | 0   | 0   |     |
| <b>Ciprofloxacina</b>            | 90                                                                   | 60  | 100 | 80  | 100 | 90  | 67  | 0   | 43  | 80  | 70  | 100 |

Tabela 8- Estatística das variáveis relacionadas a Taxa de incidência de bactérias multirresistentes e ao perfil de resistência dos microrganismos mais frequentes

(Continua)

| DESFECHOS MICROBIOLÓGICOS (%) |                                                                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                               | JAN                                                                    | FEV | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL | AGO | SET | OUT | NOV | DEZ |
| <b>Droga testada</b>          | <b>Perfil de resistência de isolados de <i>Serratia marcescens</i></b> |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <b>Amicacina</b>              | 0                                                                      | 100 | 0   | 17  | 0   | 33  | 0   |     | 0   | 33  | 60  | 25  |
| <b>Gentamicina</b>            | 0                                                                      | 0   | 0   | 0   | 17  | 33  | 0   |     | 0   | 33  | 20  | 13  |
| <b>Ampicilina</b>             | 100                                                                    | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |     | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <b>Ampicilina e sulbactam</b> | 100                                                                    | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |     | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <b>Cefepima</b>               | 100                                                                    | 50  | 100 | 50  | 100 | 100 | 0   |     | 50  | 100 | 80  | 25  |
| <b>Cefoxitina</b>             | 100                                                                    | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |     | 100 | 100 | 80  | 100 |
| <b>Ceftazidima</b>            | 100                                                                    | 50  | 100 | 50  | 100 | 100 | 0   |     | 50  | 100 | 100 | 25  |
| <b>Ceftriaxona</b>            | 100                                                                    | 50  | 100 | 50  | 100 | 100 | 0   |     | 50  | 100 | 100 | 25  |
| <b>Cefuroxima</b>             | 100                                                                    | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |     | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <b>Cefuroxima Axetil</b>      | 100                                                                    | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |     | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <b>Ertapenem</b>              | 100                                                                    | 50  | 100 | 50  | 100 | 100 | 0   |     | 50  | 100 | 80  | 38  |
| <b>Meropenem</b>              | 100                                                                    | 50  | 100 | 50  | 100 | 100 | 0   |     | 50  | 100 | 100 | 38  |
| <b>Ciprofloxacina</b>         | 25                                                                     | 0   | 0   | 0   | 17  | 67  | 0   |     | 0   | 67  | 40  | 0   |
| <b>Tigeciclina</b>            | 0                                                                      | 0   | 0   | 0   | 17  | 33  | 0   |     | 0   | 100 | 0   | 0   |

Tabela 8- Estatística das variáveis relacionadas à Taxa de incidência de bactérias MDR e ao perfil de resistência dos microrganismos mais frequentes

(Conclusão)

| DESFECHOS MICROBIOLÓGICOS (%)              |                                                                          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                                            | JAN                                                                      | FEV | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL | AGO | SET | OUT | NOV | DEZ |
| <b>Droga testada</b>                       | <b>Perfil de resistência de isolados de <i>Staphylococcus aureus</i></b> |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <b>Gentamicina</b>                         | 67                                                                       | 0   | 0   | 0   | 33  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 33  | 0   |
| <b>Benzilpenicilina</b>                    | 100                                                                      | 100 | 100 | 80  | 100 | 100 | 0   | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <b>Oxacilina</b>                           | 100                                                                      | 50  | 0   | 40  | 67  | 50  | 0   | 50  | 33  | 0   | 100 | 50  |
| <b>Teste de screening de cefoxitina</b>    | 100                                                                      | 50  | 0   | 40  | 67  | 50  | 0   | 50  | 33  | 0   | 100 | 50  |
| <b>Teicoplanina</b>                        | 0                                                                        | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| <b>Vancomicina</b>                         | 0                                                                        | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| <b>Clindamicina</b>                        | 100                                                                      | 100 | 0   | 60  | 67  | 50  | 50  | 100 | 33  | 100 | 100 | 60  |
| <b>Eritromicina</b>                        | 100                                                                      | 100 | 0   | 60  | 67  | 50  | 0   | 100 | 33  | 100 | 100 | 75  |
| <b>Resistência induzida à clindamicina</b> | 0                                                                        | 50  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 50  | 0   | 100 | 0   | 0   |
| <b>Linezolida</b>                          | 0                                                                        | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 50  | 0   | 0   | 0   | 0   | 13  |
| <b>Ciprofloxacina</b>                      | 100                                                                      | 50  | 0   | 40  | 67  | 50  | 0   | 50  | 33  | 0   | 100 | 75  |
| <b>Moxifloxacino</b>                       | 100                                                                      | 50  | 0   | 40  | 67  | 50  | 0   | 50  | 33  | 0   | 100 | 50  |
| <b>Rifampicina</b>                         | 0                                                                        | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 13  |
| <b>Tigeciclina</b>                         | 0                                                                        | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| <b>Sulfametoxazol e trimetoprima</b>       | 67                                                                       | 0   | 0   | 0   | 33  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 33  | 0   |
| <b>Ácido Fusídico</b>                      | 0                                                                        | 0   |     | 0   | 0   | 0   | 0   |     |     |     | 0   | 0   |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1) Através do teste Mann-Whitney.

(2) Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(3) Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

Tabela 9 - Estatística das variáveis relacionadas aos desfechos clínicos

| Variáveis                                                            | DESFECHOS CLÍNICOS (%) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                                                      | JAN                    | FEV   | MAR   | ABR   | MAI   | JUN   | JUL   | AGO   | SET   | OUT   | NOV   | DEZ   |
| <b>Taxa de mortalidade de todos os casos</b>                         | 56,52                  | 39,47 | 41,67 | 52,17 | 53,49 | 32,35 | 31,03 | 27,03 | 47,5  | 48,72 | 51,11 | 56,41 |
| <b>Taxa de mortalidade específica dos casos com isolados de MDR</b>  | 53,85                  | 60    | 60    | 60    | 45    | 33,33 | 38,89 | 25    | 50    | 44,44 | 61,54 | 45    |
| <b>Tempo de permanência hospitalar de todos os casos</b>             | 37                     | 40    | 37,54 | 30,42 | 29,15 | 45,12 | 31    | 33,39 | 35,47 | 31,6  | 38,78 | 39    |
| <b>Tempo de permanência Hospitalar dos casos com isolados de MDR</b> | 45,5                   | 47,61 | 51    | 35,31 | 40,47 | 50,51 | 38,62 | 40,37 | 42,42 | 36,5  | 58,8  | 49,65 |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

Tabela 10 - Estatística das variáveis relacionadas aos desfechos financeiros

(Continua)

| Custo por antimicrobianos na UTI (R\$)  |          |          |          |          |         |          |          |          |          |          |          |         |
|-----------------------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|
| Variáveis                               | JAN      | FEV      | MAR      | ABR      | MAI     | JUN      | JUL      | AGO      | SET      | OUT      | NOV      | DEZ     |
| <b>Custo global com antimicrobianos</b> | 72243,78 | 59591,17 | 78190,43 | 64848    | 64311,1 | 59746,57 | 67485,35 | 59173,76 | 59741,31 | 52067,7  | 53888,61 | 30053,4 |
| <b>MEROPENEM</b>                        | 37047,68 | 29754,56 | 36705,28 | 27956,96 | 24892,5 | 24687,04 | 28761,6  | 20629,6  | 23728,32 | 22324,48 | 20304,32 | 9912,48 |
| <b>VANCOMICINA</b>                      | 4079,4   | 4645,31  | 6506,93  | 4689,01  | 4199,57 | 4588,5   | 6201,03  | 6152,96  | 3937,37  | 3884,93  | 4924,99  | 2722,51 |
| <b>AMICACINA</b>                        | 306,46   | 433,82   | 258,7    | 318,4    | 292,53  | 356,28   | 242,78   | 248,75   | 314,42   | 300,49   | 123,38   | 274,62  |
| <b>CEFEPIMA</b>                         | 1401,87  | 3418,51  | 2073,14  | 1152,11  | 2064,09 | 878,88   | 1811,88  | 2454,65  | 868,02   | 854,56   | 1558,31  | 1759,08 |
| <b>POLIMIXINA B</b>                     | 23067,36 | 15250,86 | 22719,96 | 16362,54 | 18203,8 | 20878,74 | 12958,02 | 18724,86 | 11325,24 | 11116,8  | 14451,84 | 5349,96 |
| <b>POLIMIXINA E</b>                     | 0        | 0        | 0        | 0        | 0       | 330      | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0       |
| <b>CEFTRIAXONA</b>                      | 305,28   | 496,08   | 318      | 661,44   | 474,88  | 182,32   | 498,2    | 267,12   | 440,96   | 245,92   | 122,96   | 212     |
| <b>METRONIDAZOL</b>                     | 83,52    | 183,64   | 135,72   | 67,86    | 234,9   | 10,44    | 313,2    | 62,64    | 114,84   | 0        | 201,84   | 156,6   |
| <b>FLUCONAZOL</b>                       | 1250,85  | 344,1    | 32,55    | 730,05   | 249,1   | 164,5    | 380,7    | 747,3    | 112,8    | 145,7    | 253,8    | 117,5   |
| <b>CLINDAMICINA</b>                     | 877,2    | 331,1    | 57       | 378,4    | 305,3   | 0        | 133,3    | 129      | 249,4    | 223,6    | 0        | 387     |
| <b>OXACILINA</b>                        | 200,8    | 1385,52  | 481,92   | 2771,04  | 2153,58 | 0        | 1024,08  | 421,08   | 2228,88  | 1445,76  | 903,6    | 0       |
| <b>LEVOFLOXACINO</b>                    | 0        | 161,1    | 0        | 0        | 0       | 0        | 0        | 89,5     | 0        | 0        | 98,45    | 358     |
| <b>CIPROFLOXACINO</b>                   | 2365,88  | 747,12   | 1182,94  | 498,08   | 684,86  | 1388,3   | 0        | 0        | 373,56   | 2215,28  | 2863,96  | 1131,76 |
| <b>MICAFUNGINA</b>                      | 0        | 1839,25  | 6568,75  | 0        | 3678,5  | 0        | 2627,5   | 0        | 0        | 0        | 0        | 0       |
| <b>MOXIFLOXACINO</b>                    | 0        | 65,12    | 0        | 0        | 130,24  | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0       |
| <b>TIGECICLINA</b>                      | 0        | 0        | 0        | 165,75   | 0       | 165,75   | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0       |
| <b>LINEZOLIDA</b>                       | 1257,48  | 0        | 0        | 0        | 0       | 808,38   | 1257,48  | 0        | 2604,78  | 0        | 0        | 0       |
| <b>PIPERACILINA/<br/>TAZOBACTAM</b>     | 0        | 499,88   | 1149,54  | 9096,36  | 6747,3  | 5297,88  | 11045,58 | 9246,3   | 13194,72 | 9246,3   | 7896,84  | 7671,93 |
| <b>CEFAZOLINA</b>                       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0       | 9,56     | 19,12    | 0        | 0        | 28,68    | 0        | 0       |
| <b>TEICOPLANINA</b>                     | 0        | 0        | 0        | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 248      | 0        | 0        | 0       |

Tabela 10 - Estatística das variáveis relacionadas aos desfechos financeiros

(Conclusão)

| Custo por antimicrobianos na UTI (R\$) |     |      |     |     |     |     |        |     |     |      |        |     |
|----------------------------------------|-----|------|-----|-----|-----|-----|--------|-----|-----|------|--------|-----|
| Variáveis                              | JAN | FEV  | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL    | AGO | SET | OUT  | NOV    | DEZ |
| <b>CEFTAZIDIMA</b>                     | 0   | 0    | 0   | 0   | 0   | 0   | 122,88 | 0   | 0   | 0    | 184,32 | 0   |
| <b>ANFOTERICINA B</b>                  | 0   | 35,2 | 0   | 0   | 0   | 0   | 88     | 0   | 0   | 35,2 | 0      | 0   |

Fonte: do próprio autor, 2020.

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste Mann-Whitney

(3) Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

## ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP

HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO  
- PE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM: DIAGNÓSTICO E IMPLANTAÇÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM HOSPITAL CREDENCIADO À REDE SUS

**Pesquisador:** Valeria Santos Bezerra

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 84019418.4.0000.5198

**Instituição Proponente:** Hospital da Restauração - PE

**Patrocinador Principal:** Hospital da Restauração - PE

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.632.961

#### Apresentação do Projeto:

Projeto é apresentado de forma objetiva e concisa, com Desenho do Estudo com clareza em sua descrição. O tamanho da amostra foi definido e justificado o número estabelecido pelos pesquisadores deste estudo. Apresenta riscos e benefícios descritos com clareza quanto às populações – alvo. Apresenta isenção de TCLE por serem dados secundários. A metodologia proposta no projeto básico, em relação ao procedimento para coletas de dados foi bem descrita, que será efetuada por meio de um questionário estruturado elaborado pelas pesquisadoras. Os Desfechos primários e secundários foram bem definidos quanto à obtenção de levantamento de dados para fins de diagnóstico dos processos envolvidos na utilização de antimicrobianos para implantação do programa e na identificação do impacto nos custos com antimicrobianos, após implantação do referido programa, respectivamente. Em relação aos aspectos éticos, está descrito e preconizados através da Resolução nº466/12 do CNS no projeto básico da pesquisa.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Realizar levantamento para fins de diagnóstico e implantação de Antimicrobial Stewardship Program na UTI e avaliar o impacto clínico, epidemiológico e econômico em hospital público da rede SUS.

Endereço: Av. Agamenon Magalhães, s/nº 5º Andar

Bairro: Derby

CEP: 52.010-040

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3181-5603

Fax: (81)3181-5603

E-mail: josimariosilva@terra.com.br

## HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO - PE



Continuação do Parecer: 2.632.961

### Objetivo Secundário:

- Aplicar lista de verificação de identificação dos principais elementos do Antimicrobial Stewardship Program na assistência hospitalar, tendo como referência o Checklist do CDC (Centers for Disease Control and Prevention);
- Coletar e sistematizar os dados;
- Elaborar e executar Plano de Ação, segregando as etapas necessárias, prazos e responsáveis para implantação do Antimicrobial Stewardship Program na UTI;
- Avaliar resultados após implantação do Antimicrobial Stewardship Program considerando os seguintes parâmetros: desfecho clínico, perfil de resistência e custos envolvendo a terapia antimicrobiana

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

#### Benefícios:

Os Benefícios estão adequadamente claros e descritos no projeto da pesquisa. Em relação ao Instituto de Saúde e aos profissionais de saúde, a otimização do manejo de antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva adulto do Hospital da Restauração, com melhoria dos parâmetros: Desfecho clínico, perfil de resistência dos micro-organismos e custos envolvidos na terapia antimicrobiana em pacientes internados com diagnóstico de processo infeccioso. Além disso, que o estudo seja de modelo para ser reproduzida na rede SUS. Em relação ao paciente, houve a descrição do benefício que o estudo irá proporcionar especificamente ao usuário do SUS.

#### Riscos:

Os Riscos estão descritos no projeto, sendo um tipo de abordagem atribuídas em riscos mínimos voltados ao paciente, ao profissional de saúde ou à instituição de saúde local da pesquisa. Descreve que dados serão coletados através dos prontuários médicos, ou seja, de fontes secundárias.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- 1) Riscos e benefícios estão claros e precisos no projeto e no TCLE;
- 2) Os aspectos éticos estão respeitados e preconizados através da Resolução nº466/12 do CNS.
- 3) O Desenho do Estudo está definido, sendo informado ser estudo descritivo, prospectivo e observacional.
- 4) População do Estudo: Descrito e justificado o tamanho da amostra, com seu número para

Endereço: Av. Agamenon Magalhães, s/nº 5º Andar

Bairro: Derby

CEP: 52.010-040

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3181-5603

Fax: (81)3181-5603

E-mail: josimariosilva@terra.com.br

## HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO - PE



Continuação do Parecer: 2.632.961

pesquisa (n = 168) ao considerar pelo menos 1 paciente por leito, por mês, durante 06 (seis) meses, sabendo-se que a UTI possui 28 leitos ativos, o que totaliza 168 pacientes.

5) Período da realização do estudo: Descrito de forma atualizada a coleta de dados antes do envio ao CEP/HR

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1) Quanto ao TCLE:

- A pesquisa não apresenta o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por tratar-se de um estudo com dados secundários originados dos pacientes, arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital local da pesquisa. A Solicitação de Isenção de TCLE encontra-se preenchida de forma correta, ou seja, assinada nos espaços devidos.

2) Quanto à Folha de rosto:

- Contém a assinatura do pesquisador responsável;
- Contém a assinatura e carimbo do diretor geral da Instituição Proponente.

3) Quanto à Carta de Anuência:

- Consta a carta de anuência correspondente à Instituição Proponente onde será realizado a Pesquisa em questão;
- Apresenta o carimbo da instituição e assinatura do responsável.

4) Quanto ao cronograma:

- Encontra-se atualizado quanto às descrições de submissão do envio do projeto ao CEP/HR, período de coleta de dados e demais itens que compõem um cronograma de Projeto de Pesquisa.

### Recomendações:

As Recomendações citadas no ultimo parecer foram atendidas de forma correta.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem inadequações

### Considerações Finais a critério do CEP:

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------|---------|----------|-------|----------|
|----------------|---------|----------|-------|----------|

Endereço: Av. Agamenon Magalhães, s/nº 5º Andar

Bairro: Derby

CEP: 52.010-040

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3181-5603

Fax: (81)3181-5603

E-mail: josimariosilva@terra.com.br

## HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO - PE



Continuação do Parecer: 2.632.961

|                                                           |                                                               |                     |                        |        |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1072659.pdf                 | 27/03/2018 15:28:42 |                        | Aceito |
| Outros                                                    | PENDENCIAS.pdf                                                | 27/03/2018 15:23:50 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Outros                                                    | Cartaanuencia.pdf                                             | 22/02/2018 13:21:42 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Outros                                                    | RELACAOLATTES.pdf                                             | 22/02/2018 13:21:00 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Outros                                                    | ANEXOLISTADEVERIFICACAODEELEMENTOSESSENCIAISPARAOPROGRAMA.pdf | 22/02/2018 13:20:32 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Outros                                                    | FichadeAcompanhamentoDOPACIENTE.pdf                           | 22/02/2018 13:20:07 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | DISPENSATCLE.pdf                                              | 22/02/2018 13:19:39 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Outros                                                    | ApEndice.pdf                                                  | 22/02/2018 13:18:52 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | TERMODECONFIDENCIALIDADE.pdf                                  | 22/02/2018 13:18:03 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Orçamento                                                 | ORCAMENTO.pdf                                                 | 22/02/2018 13:17:50 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Cronograma                                                | CRONOGRAMADEATIVIDADES.pdf                                    | 22/02/2018 13:17:08 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Folha de Rosto                                            | FOLHA.pdf                                                     | 06/02/2018 14:10:54 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto.pdf                                                   | 06/02/2018 10:10:45 | Valeria Santos Bezerra | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 03 de Maio de 2018

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Josimário João da Silva**  
**(Coordenador)**

Endereço: Av. Agamenon Magalhães, s/nº 5º Andar  
Bairro: Derby CEP: 52.010-040  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (81)3181-5603 Fax: (81)3181-5603 E-mail: josimariosilva@terra.com.br