



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

**JESSICA FERREIRA ROMERO**

**ANÁLISE DE DADOS DE UM PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE  
ANTIMICROBIANOS NO PERÍODO ANTERIOR E DURANTE A PANDEMIA DE  
COVID-19 EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA-CE.**

**FORTALEZA, CE**

**2024**

JESSICA FERREIRA ROMERO

**ANÁLISE DE DADOS DE UM PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE  
ANTIMICROBIANOS NO PERÍODO ANTERIOR E DURANTE A PANDEMIA DE  
COVID-19 EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA-CE.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como parte do requisito para obtenção do título de Mestre em saúde pública. Área de concentração: Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Cardoso Façanha

FORTALEZA, CE

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- R672a Romero, Jessica Ferreira.  
Análise de dados de um programa de gerenciamento de antimicrobianos no período anterior e durante a pandemia de COVID-19 em um hospital privado de Fortaleza-CE. / Jessica Ferreira Romero. – 2024.  
102 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2024.  
Orientação: Profa. Dra. Mônica Cardoso Façanha.
1. COVID-19. 2. Gestão de antimicrobianos. 3. Resistência Microbiana a Medicamentos. I. Título.  
CDD 610
-

JESSICA FERREIRA ROMERO

**ANÁLISE DE DADOS DE UM PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE  
ANTIMICROBIANOS NO PERÍODO ANTERIOR E DURANTE A PANDEMIA DE  
COVID-19 EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA-CE.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como parte do requisito para obtenção do título de Mestre em saúde pública. Área de concentração: Saúde Coletiva.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Mônica Cardoso Façanha  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues  
Universidade Federal do Ceará

---

Dr. Henry Pablo Lopes Campos e Reis  
Universidade Federal do Ceará

A Deus por toda minha vida, proteção e saúde.  
À minha família por toda dedicação e amor.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a todas as pessoas que desempenharam papéis significativos no desenvolvimento e conclusão desta dissertação. Em primeiro lugar, agradeço à minha dedicada orientadora, Profa. Dra. Mônica Cardoso Façanha, pela orientação, correções, suporte e paciência ao longo deste processo. Sua orientação foi essencial para a realização deste trabalho e para o meu crescimento acadêmico.

À minha maravilhosa mãe Ana Virgínia e as minhas irmãs Ana Flávia e Flávia, agradeço o amor incondicional e apoio constante. A confiança e encorajamento que tudo daria certo foram fundamentais para que eu alcançasse este objetivo em minha vida. À minha tia Flaviana por ser inspiração nesse processo de crescimento acadêmico.

Ao meu marido, por todo amor, compreensão e paciência em cada momento da minha caminhada desde o início do nosso namoro até aqui. Obrigada pelo incentivo diário e por acreditar sempre em mim em cada etapa do mestrado.

A todos aqueles que passaram pelo setor da ASSFAR e fizeram parte da minha jornada ao longo de dez anos em que trabalhei na Unimed Fortaleza. Em especial ao Dr. Henry Pablo que me contratou para fazer parte de uma equipe tão incrível cujo trabalho era inovador e engrandecedor. Foi devido à essa equipe de excelência e seu trabalho tão importante que me inspiraram a produzir essa dissertação. Agradeço por tantos momentos compartilhados e por todo aprendizado mútuo.

Agradeço ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública pelo engrandecimento acadêmico e todo o apoio. À fundação CAPES pelo apoio financeiro que permitiu dedicação ao mestrado e a pesquisa durante meses essenciais.

Àqueles que, de alguma forma, estiveram envolvidos neste estudo e na minha formação, expresso minha sincera gratidão.

Muito obrigada a todos por fazerem parte desta realização, este feito não teria sido possível sem o apoio, amor e colaboração de cada um de vocês.

## RESUMO

**Introdução:** O gerenciamento do uso de antimicrobianos (ATM) é uma estratégia para frear o aumento da resistência antimicrobiana (RAM) que se intensificou com a pandemia da COVID-19. **Objetivo:** Avaliar estratégias de acompanhamento do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) de um hospital privado de Fortaleza- CE antes (2018/19) e durante a pandemia de COVID-19 (2020/21). **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal descritivo e analítico a partir de dados secundários do PGA de uma operadora de plano de saúde (OPS) aplicado no Hospital da Unimed. A população foi composta por pacientes maiores de 18 anos que utilizaram ATM, internados nas enfermarias e unidades de terapia intensiva (UTI) e que tiveram desfecho clínico (óbito, alta ou transferência) no período do estudo. Foi excluído um paciente que possuía dados incompletos. Os dados foram coletados do sistema próprio da OPS, tabulados em *Excel* 2016 e analisados através do programa estatístico *StataSE*. **Resultados:** Observou-se que anterior à pandemia havia maior frequência de pacientes na faixa de 60 a 80 anos (37,15%) e no ano de 2021, durante a pandemia, passou para a faixa de 19 a 59 anos (45,56%). O tempo de internação nos dois períodos foi predominante na faixa de até 14 dias e o desfecho clínico mais prevalente foi de alta hospitalar representando 77,32% e 72,17% antes e durante a pandemia respectivamente. Quanto ao perfil microbiológico houve redução de culturas positivas, aumento de isolados fúngicos e aumento de resistência microbiana do tipo Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos (ERC) durante a pandemia. Chamou atenção que anterior à pandemia 50,88% (29;57) das culturas com *Acinetobacter baumannii* eram resistentes aos carbapenêmicos e durante a pandemia essa resistência foi de 79,83% (277; 347). Quanto a *Klebsiella pneumoniae* 29,09% (96; 330) eram resistentes aos carbapenêmicos e durante a pandemia esse número foi para 54,64% (300; 549). Os principais ATM utilizados nas enfermarias foram: Ceftriaxona sódica cuja utilização foi crescente ao longo dos quatro anos; Piperacilina + tazobactam e Meropenem. Nas UTI os principais ATM utilizados foram: Meropenem; Piperacilina + tazobactam e Cloridrato de vancomicina. Em 2021 houve aumento de uso do Meropenem e do Sulfato de Polimixina B. Quanto às intervenções farmacêuticas, verificou-se redução da aceitação na estratégia de redução de tempo durante a pandemia, porém um aumento na adesão de outras estratégias (ex: Descalonamento). **Conclusão:** Foi possível avaliar vários aspectos que o PGA acompanha e alertar para a necessidade de fortalecer as estratégias de melhor utilização dos ATM e reduzir a RAM.

**Palavras – chaves:** COVID-19; Gestão de antimicrobianos; Resistência Microbiana a Medicamentos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Antimicrobial (ATM) Stewardship Program is a strategy to curb the increase in antimicrobial resistance (AMR) that has intensified with the COVID-19 pandemic. **Objective:** Evaluation of strategies for monitoring the Antimicrobial Stewardship Program (ASP) at a private hospital in Fortaleza, CE, from a period before (2018/19) and during the COVID-19 pandemic (2020/21). **Methodology:** A descriptive and analytical cross-sectional study was conducted using secondary data from the Antimicrobial Stewardship Program from the healthcare provider implemented at Unimed Hospital. The studied population consisted of patients following the criteria of: (i) older than age of 18 years old, (ii) had used ATM, (iii) had been admitted to wards and intensive care units (ICU), and (iv) had had a clinical outcome (death, discharge or transfer) during the study period. One patient with incomplete information was excluded. The data was collected from the healthcare provider's online system, stored at MS Excel 2016 and analyzed with StataSE statistical program. **Results:** It was observed a change in the age group with higher frequency. Before the pandemic, the 60 to 80 age group had accounted for 37.15% of the patients, while during the pandemic (2021), it had moved to the 19 to 59 age group with 45.56% of the patients. The time of hospitalization was mostly up to 14 days and the most prevalent clinical outcome was hospital discharge, representing 77.32% and 72.17% before and during the pandemic respectively. The microbiological profile showed a reduction in the number of positive cultures, an increase in the number of isolated fungal and an increase in ERC-type microbial resistance during the pandemic. Before the pandemic, 50.88% (29;57) of the *Acinetobacter baumannii* culture was resistant to carbapenem, and, during the pandemic, the resistance increased to 79.83% (277; 347). Also, 29.09% (96; 330) of the *Klebsiella pneumoniae* culture was resistant to carbapenem, and, during the pandemic, the resistance increased to (300; 549). The main ATMs used on wards were: (i) Ceftriaxone sodium, which use increased over the four years; (ii) Piperacillin + tazobactam, and (iii) Meropenem. The main ATMs used in ICU were: (i) Meropenem; (ii) Piperacillin + tazobactam, and (iii) vancomycin hydrochloride. The use of Meropenem and Polymyxin B increased in 2021. As for pharmaceutical interventions, the time management strategy was less accepted during the pandemic, while other strategies were more accepted (e.g., de-escalation). **Conclusion:** It was possible to evaluate different parameters monitored by ASP. Furthermore, the results suggest the need of strengthening strategies for a better use of ATM, such that the AMR can be reduced. **Keywords:** COVID-19; Antimicrobial stewardship; antimicrobial resistance.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Linha do tempo do desenvolvimento de antimicrobianos e o surgimento de bactérias resistentes. ....	16
Quadro 1 - Ações prioritárias para melhorar o uso de antimicrobianos.....	26
Quadro 2 - Estratégias de intervenção para o uso racional de antimicrobianos .....	27
Quadro 3 - Distribuição do número de pacientes internados, pacientes acompanhados pelo PGA e dos pacientes incluídos no estudo por ano da alta; óbito ou transferência do HU entre 2018 e 2021. ....	35
Quadro 4 - Classificação das variáveis para análise estatística. ....	40
Quadro 5 - Mudanças nas atividades que interferiram na execução do PGA. ....	43

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1 - Perfil de utilização dos seis antimicrobianos mais utilizados nas enfermarias durante a internação dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021.....	56
Gráfico 2 - Perfil de utilização dos seis antimicrobianos mais utilizados nas UTI durante a internação dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021. ....	59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil demográfico dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018- 2021.....	44
Tabela 2 - Perfil microbiológico de culturas dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021. ....	47
Tabela 3 - Perfil de microrganismos isolados das culturas de pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021. ....	48
Tabela 4 - Perfil da quantidade de antimicrobianos de reserva e não reserva terapêutica utilizados pelos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021.....	51
Tabela 5 - Distribuição do número de antimicrobianos, de pacientes e a média de antimicrobianos por paciente utilizados nas enfermarias. HU, 2018-2021. ....	53
Tabela 6 - Distribuição das classes de antimicrobianos mais prescritas nas enfermarias dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021.....	53
Tabela 7 - Distribuição dos antimicrobianos prescritos aos pacientes acompanhados pelo PGA nas enfermarias. HU, 2018-201. ....	54
Tabela 8 - Distribuição do número de antimicrobianos, de pacientes e a média de antimicrobianos por paciente utilizados nas UTI. HU, 2018-2021. ....	57
Tabela 9 - Distribuição das classes de antimicrobianos mais prescritas nas UTI dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021. ....	58
Tabela 10 - Distribuição dos antimicrobianos prescritos aos pacientes acompanhados pelo PGA nas UTI. HU, 2018-201. ....	58
Tabela 11 - Distribuição das intervenções farmacêuticas (IF) sugeridas às terapias antimicrobianas dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021. ....	61

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AMB	Associação Médica Brasileira
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASP	<i>Antimicrobial Stewardship Program</i>
ASSFAR	Assistência e Auditoria Farmacêutica
ATM	Agentes Antimicrobianos
BLNAR	$\beta$ -lactamase negativo ampicilina resistente
CCIH	Comissões de Controle de Infecção Hospitalar
COVID-19	<i>Coronavirus Disease</i>
ERC	Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos
ESBLs	$\beta$ -lactamases de Espectro Estendido
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp</i>
GLASS	<i>Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System</i>
HU	Hospital da Unimed
IACG	<i>Interagency Coordination Group</i>
IF	Intervenções Farmacêuticas
IRAS	Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde
ISGH	Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar
IV	Intravenosa
MDRP	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multidroga resistente
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAT	<i>Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy</i>
OPS	Operadora de Plano de Saúde
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade

PGA	Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos
PISP	Penicillina intermediária ao <i>S.pneumoniae</i>
PRSP	Penicillina resistente ao <i>S.pneumoniae</i>
RAM	Resistência Antimicrobiana
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SMS	Secretaria Municipal da Saúde
TSA	Teste de Sensibilidade Antimicrobiana
UTI	Unidades de Terapia Intensiva
VRE	<i>Enterococcus</i> Resistente a Vancomicina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1.	A UTILIZAÇÃO E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS .....	15
1.2.	AS ESTRATÉGIAS DE COMBATE A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA .....	18
1.3.	A PANDEMIA DA COVID-19 E UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS.....	22
1.4.	O PROGRAMA DE USO DE ANTIMICROBIANOS (PGA) E O PGA NO HOSPITAL DE ESTUDO 24	
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA, RELEVÂNCIA E HIPÓTESES DO ESTUDO .....</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>33</b>
3.1	GERAL .....	33
3.2	ESPECÍFICOS .....	33
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>34</b>
4.1.	TIPO DO ESTUDO .....	34
4.2.	COMITÊ DE ÉTICA .....	34
4.3.	LOCAL DO ESTUDO .....	34
4.4.	POPULAÇÃO ALVO E AMOSTRAGEM .....	35
4.5.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	36
4.6.	TÉCNICA E INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	36
4.7.	VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	37
4.8.	ANÁLISE DOS DADOS .....	38
4.9.	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	40
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
5.1.	MUDANÇAS ASSISTENCIAIS E ESTRUTURAIS NOS SETORES RELACIONADOS AO PGA QUE IMPACTARAM EM SEU ACOMPANHAMENTO.....	42
5.2.	ASPECTOS DEMOGRÁFICOS ANTES E DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19.....	44
5.3.	DADOS MICROBIOLÓGICOS ACOMPANHADOS ANTERIOR E DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 .....	46
5.4.	DADOS DAS ANTIBIOTICOTERAPIAS ACOMPANHADAS NO PERÍODO ANTERIOR E DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 .....	51

5.4.1. <i>Perfil de utilização de antimicrobianos nas enfermarias do hospital acompanhado</i> .....	52
5.4.2. <i>Perfil de utilização de antimicrobianos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do hospital acompanhado</i> .....	57
5.5. DADOS DAS INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS (IF) REALIZADAS ANTERIOR E DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 .....	60
6 DISCUSSÃO .....	63
6.1. MUDANÇAS ASSISTENCIAIS E ESTRUTURAIS NOS SETORES RELACIONADOS AO PGA E QUE IMPACTARAM EM SEU ACOMPANHAMENTO.....	63
6.2. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS ANTES E DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19.....	64
6.3. DADOS MICROBIOLÓGICOS ACOMPANHADOS ANTERIOR E DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 .....	65
6.4. DADOS DAS ANTIBIOTICOTERAPIAS ACOMPANHADAS ANTERIOR E DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 .....	68
6.4.1. <i>Perfil de utilização de antimicrobianos nas enfermarias do hospital acompanhado</i> .....	70
6.4.2. <i>Perfil de utilização de antimicrobianos nas Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do hospital acompanhado</i> .....	73
6.5. DADOS DAS INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS (IF) REALIZADAS ANTERIOR E DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 .....	77
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	81
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
9 RECOMENDAÇÕES .....	84
REFERÊNCIAS .....	85
APÊNDICE A- MEDICAMENTOS PADRONIZADOS COMO DE “RESERVA TERAPÊUTICA” NO PROGRAMA DE GESTÃO DE USO DE ANTIMICROBIANOS (PGA).....	94
APÊNDICE B- FLUXOGRAMA DO PROGRAMA DE GESTÃO DE USO DE ANTIMICROBIANOS (PGA) REALIZADO PELA ÁREA DE ASSISTÊNCIA E AUDITORIA FARMACÊUTICA (ASSFAR) .....	95

<b>ANEXO A- PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO PGA DA OPERADORA DE PLANO DE SAÚDE (PRIMEIRA E ÚLTIMA PÁGINA).....</b>	<b>96</b>
<b>ANEXO B– PÁGINA INICIAL DO SISTEMA <i>SABIUS</i> – SISTEMA UTILIZADO PARA A COLETA DE INFORMAÇÕES DOS PACIENTES ACOMPANHADOS PELO PGA E PARA PRODUZIR RELATÓRIOS DOS DADOS COLETADOS E UTILIZADOS PELA ÁREA DE ASSISTÊNCIA E AUDITORIA FARMACÊUTICA (ASSFAR) .....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO C- TELA INICIAL DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES ACOMPANHADOS PELO PGA (APLICAÇÃO NO SISTEMA <i>SABIUS</i>) UTILIZADO PELA ÁREA DE ASSISTÊNCIA E AUDITORIA FARMACÊUTICA (ASSFAR) .....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO D – PAINÉIS DOS RELATÓRIOS NO SISTEMA <i>SABIUS</i> UTILIZADOS PELA ASSFAR COM DADOS DEMOGRÁFICOS; DAS SUGESTÕES DE INTERVENÇÃO; DE ANTIBIOTICOTERAPIA E DE MICROBIOLOGIA DOS PACIENTES ACOMPANHADOS .....</b>	<b>100</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1. A utilização e resistência aos antimicrobianos

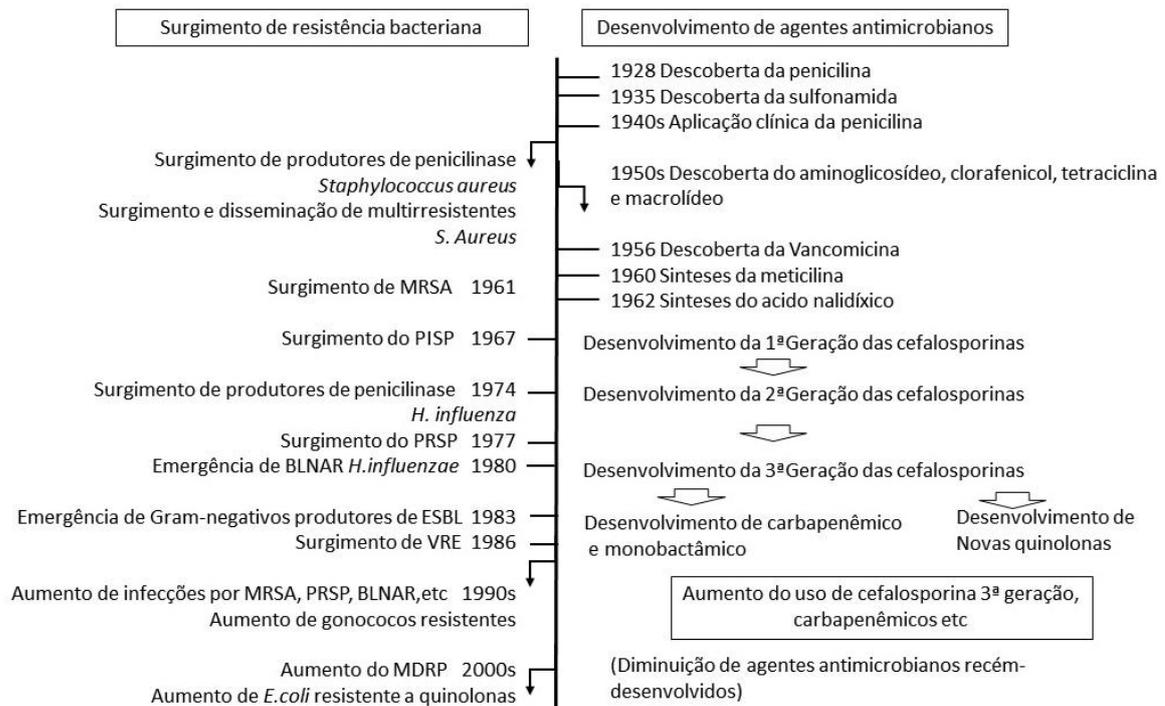
Com o surgimento e desenvolvimento de agentes antimicrobianos (ATM) foi possível controlar infecções que estavam entre as principais causas de morte no mundo. O conceito de antimicrobiano foi criado por Selman Waksman em 1941 definido por substâncias com capacidade de destruir ou inibir o crescimento de microrganismos (Cuadra, 2019).

O primeiro agente foi sintetizado por Ehrlich em 1910, um composto de arsênico para tratar a sífilis e em 1935 outros agentes sintéticos foram produzidos, as sulfonamidas, pelo cientista Domagk e outros pesquisadores, porém essas substâncias sintéticas tinham limitações tanto em itens de segurança como em eficácia. A famosa penicilina foi descoberta em 1928 por Fleming, produzida a partir de um fungo, entrou em uso em 1940 sendo amplamente utilizada na segunda guerra mundial diante da sua grande eficácia e segurança (Saga; Yamaguchi, 2009).

Os antibióticos podem ser classificados quanto: A sua origem (a partir de substâncias extraídas de bactérias, fungos e plantas, por exemplo); quanto ao seu mecanismo de ação (inibição da replicação de DNA ou síntese de RNA, inibição da síntese da parede celular ou bloqueio da síntese de proteínas) e quanto a sua estrutura química (ex: Beta-lactâmicos, Macrolídeos, Tetraciclina, Aminoglicosídeos, Glicopeptídeos e Polienos). Entre outras classificações, seu espectro de ação (estrito, intermediário ou de amplo espectro) é de muita importância. Além do mecanismo de ação, é essencial que esses medicamentos possuam características favoráveis ao seu uso como: ausência de efeitos colaterais ou presença de eventos leves com baixíssima toxicidade; eficácia de amplo espectro eliminando diferentes tipos de bactérias; adequada biodisponibilidade e farmacocinética. Outras características que tornam o medicamento seguro é a estabilidade e adequada eliminação pelo corpo. Por fim, devem estar disponíveis de maneira acessível economicamente para comercialização (Esmatabadi et al., 2017).

O desenvolvimento dos antimicrobianos através da história nos mostra o trabalho de inúmeros pesquisadores pelo mundo, de descobertas acidentais ou programadas, além do desenvolvimento natural ou sintético. Diante dos mecanismos de resistência que esses microrganismos, principalmente as bactérias, criaram para sobreviver à ação desses fármacos, se fez e ainda se faz necessário o constante desenvolvimento de novos agentes. A Figura 1 apresenta uma linha do tempo da criação e surgimento de resistência antimicrobiana (RAM).

Figura 1 - Linha do tempo do desenvolvimento de antimicrobianos e o surgimento de bactérias resistentes.



Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado do estudo de (Saga; Yamaguchi, 2009).

O surgimento de agentes antimicrobianos foi um marco importante para a saúde humana, porém as bactérias, naturalmente, diante da pressão seletiva desses medicamentos, desenvolvem mecanismos de resistência à ação destes e a utilização excessiva em humanos e animais está expandindo de forma acelerada essa resistência proporcionalmente ao consumo. Loureiro et al. (2016) reuniram fatores de vários estudos que podem explicar o uso inadequado desses fármacos:

- O diagnóstico não esclarecido;
- A pressão da família e do doente na utilização do medicamento;
- O excesso de consultas pelo médico por dia reduzindo o tempo para um correto diagnóstico e aumentando a prescrição de antibióticos;
- A falta de adesão adequada por parte do paciente com posologia ou tempo de uso diferente do prescrito;
- A automedicação de comprimidos restantes de tratamento anterior ou de compra indevida na drogaria sem prescrição médica. Essa é uma prática cultural e revela o desconhecimento a respeito do mecanismo de ação desses medicamentos. Muitas vezes observa-se um indivíduo utilizando antibiótico para tratar patologias virais diante de um tratamento anterior bem-sucedido.

Além dos fatores acima, são apontados também o uso de antimicrobianos na agricultura como forma de evitar pragas levando o consumo secundário, inconsistente e sem consentimento por humanos e animais propiciando o surgimento de bactérias cada vez mais resistentes. Em seu trabalho, Loureiro e colaboradores (2016), pontuam a importância de restringir a utilização destes medicamentos na área veterinária e na produção animal diante do consumo elevado como fonte de seleção de resistência e de sua propagação. Em adição, o uso inadequado sem prescrição, ou prescrito de forma inadequada (ex.: patógeno não isolado ou local de infecção em que o medicamento não penetra), ou a dose e tempo inadequados são outros fatores importantíssimos no desencadeamento dos mecanismos de resistência (Monteiro et al., 2020).

São muitos os mecanismos de resistência que as bactérias utilizam para sua proteção e sobrevivência aos ATM, além disso elas adquirem resistência em pouco tempo após uma nova substância ser utilizada defasando a indústria farmacêutica e assim desestimulando a produção de novos medicamentos. Entre os mecanismos de resistência citam-se: 1) bomba de efluxo que expulsa o agente antibacteriano do espaço intracitoplasmático; 2) produção de enzimas que destroem ou alteram a estrutura química do agente; 3) mutações que bloqueiam a penetração do antibacteriano no sítio de ação; 4) modificação do local de ligação do fármaco através da mudança na parede ou membrana celular (Nogueira Et Al., 2016; Teixeira; Figueiredo; França, 2019).

Em pesquisas realizadas na União Europeia e Reino Unido as taxas de resistência à vancomicina em infecções sanguíneas ocasionadas por *Enterococcus faecium* quase dobraram entre os anos de 2015 e 2019. Esse aumento na resistência foi observado também na classe dos carbapenêmicos, não se restringindo apenas a esses países, diversos outros relataram percentual maior que 10% na RAM para bactérias como *Klebsiella pneumoniae*, e em porcentagens muito mais altas para *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* (European Centre for Disease Prevention and Control, 2020). Outra infecção de atenção é a gastrointestinal por *Helicobacter pylori*. No Chile, foram realizados testes de sensibilidade à claritromicina e resultaram na preocupação da possibilidade de a terapia tripla convencional não ser mais efetiva na região; em adição foi feito um alerta quanto ao crescente aumento de RAM a múltiplos fármacos (Parra-Sepúlveda et al., 2019)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) ressaltou em seu relatório que antimicrobianos utilizados em infecções mais comuns estão perdendo sua eficácia diante da RAM. Foi exemplificada a resistência ao ciprofloxacino, ATM comumente usados nas infecções do trato urinário, com taxas de resistência que variam de 8,4% a 92,9% para *Escherichia coli* e 4,1% a 79,4% para *Klebsiella pneumoniae* em países que reportaram ao sistema global de vigilância.

Nas instituições de saúde, *Klebsiella pneumoniae* é uma das principais causas de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) e cada vez mais possui resistência à classe de carbapenêmicos. Essa classe representa uma das últimas linhas de tratamento, porém em alguns países esses medicamentos são ineficazes em metade dos pacientes internados (World Health Organization, 2021b).

A utilização indiscriminada dos antimicrobianos não é um problema recente. (Scheckler e Bennett (1970) encontram que 62% das prescrições de ATM foram direcionadas à pacientes sem infecções e Kunin et al (1973) encontraram em sua pesquisa a prescrição indevida de 50% desses medicamentos. Jogerst e Dippe (1981) encontraram dados semelhantes de uso irracional desses agentes, 59% deles estavam prescritos inadequadamente (Mota et al., 2010). Essa problemática, como já foi antes discutido, resulta na RAM, reconhecida como problema de saúde pública presente no mundo todo estimando que duas mil pessoas no mundo morrem a cada dia por infecções ocasionadas por bactérias resistentes (Gonçalves, 2020).

## **1.2. As estratégias de combate a resistência antimicrobiana**

A resistência antimicrobiana além de aumentar o número de mortes, também esgota as opções terapêuticas de tratamento. Esse é um problema crescente que necessita de medidas para frear o avanço. Para enfrentar tal problema se faz necessário implementar, organizar e acompanhar ações como a prescrição adequada desses agentes, educação da comunidade médica e não médica, vigilância da resistência e de infecções relacionadas à assistência à saúde, além de cobrar o cumprimento da legislação sobre prescrição, uso e dispensação dos antimicrobianos. Em 2010, adotou-se no Brasil a obrigatoriedade da compra de antibióticos com a apresentação e retenção de receita objetivando impedir a automedicação e por conseguinte obter o uso mais racional desses medicamentos. Essa medida foi realizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) de número 44 de 2010 com orientações para o prescritor e paciente, sendo exigido das indústrias farmacêuticas a adição na embalagem do alerta “VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA” (Brasil, 2010b). Após essa resolução, em 2011 foi publicada a RDC de número 20, revogando a de 2010, com informações mais detalhadas sobre o controle desses medicamentos quanto a abrangência da resolução; a prescrição e como deve ser preenchida a receita; a correta dispensação e retenção da receita; a escrituração e monitoramento do consumo dos antimicrobianos e, por fim, da embalagem, rotulagem, bula e amostras grátis (Brasil, 2011).

Essa última RDC apresentou-se mais clara e detalhada para melhor orientar os profissionais no cumprimento das normas.

Na Assembleia Mundial da Saúde, em 2015, foi elaborado o Plano de Ação Global sobre a Resistência Antimicrobiana e publicado o documento em 2016. Nesse documento foram listados cinco objetivos:

- a) Conscientizar e fazer compreender sobre a resistência antimicrobiana através de eficazes treinamentos, educação e meios de comunicação;
- b) Fortalecer o conhecimento e a base de evidências através da pesquisa e da vigilância;
- c) Reduzir a incidência de infecções utilizando medidas de saneamento, higiene e prevenção;
- d) Aperfeiçoar o uso de antimicrobianos na saúde humana e animal;
- e) Desenvolver o investimento de forma sustentável e baseado na necessidade de todos os países, além de aumentar o incentivo em novos medicamentos, ferramentas de diagnóstico, vacinas e outras intervenções.

Esses objetivos convergem com a meta principal de garantir a prevenção e tratamento de doenças infecciosas com medicamentos de qualidade, seguros e eficazes (World Health Organization, 2015).

Em 2019 a OMS, através da IACG (*Interagency Coordination Group*) de resistência antimicrobiana publicou um relatório denominado "*NO TIME TO WAIT*", alertando sobre o problema emergencial da resistência, enfatizando que não há tempo para esperar, pois a resistência antimicrobiana tem potencial desastroso na saúde de toda uma geração e se não houver resposta haverá 10 milhões de mortes anuais ocasionadas por bactérias resistentes até 2050, ocasionando também crise econômica com potencial de extrema pobreza para até 24 milhões de pessoas até 2030 (World Health Organization, 2019). Além de fazer recomendações aos países membros da Organização das Nações Unidas (ONU), o material enfatiza a abordagem *One Health* ou Saúde Única como essencial. Essa estratégia se deve ao fato de o problema estar em diversas vertentes entre os animais terrestres, aquáticos, as plantas, alimentos, rações e meio ambiente se fazendo necessário ampliar a abordagem para todos os contextos.

Outra abordagem da OMS foi a criação do GLASS (*Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*), ou seja, um sistema global de vigilância criado em 2015 de maneira a padronizar a vigilância da resistência antimicrobiana e em consonância com os objetivos do plano global. Esse sistema promove a inspeção baseada em dados laboratoriais

para coleta de dados epidemiológicos, clínicos e populacionais, além da abordagem de monitoramento em humanos com a resistência bacteriana e o uso de antimicrobianos. O sistema inclui também a RAM na cadeia alimentar e no meio ambiente. De acordo com o relatório de 2021 do GLASS, o Brasil possui vigilância em Resistência Antimicrobiana, HIV- droga resistência, Tuberculose - droga resistência e Malária- estudos de eficácia terapêutica (World Health Organization, 2021a).

Para enfrentar a problemática da RAM, o Brasil publicou em 2017, a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde para a qual houve contribuição da sociedade por meio de consulta restrita disponibilizada pela ANVISA. Este documento se destina a apresentar os principais elementos para o acompanhamento do uso mais racional desses medicamentos e sugere indicadores para que sejam adaptados conforme a realidade da instituição. Para a implementação desse programa é necessário conhecer a epidemiologia e microbiologia do hospital, além dos recursos que o serviço dispõe de acordo com o apoio da direção. Em resumo, o programa se destina a acompanhar o uso desses medicamentos, garantindo a segurança no tratamento do paciente com bons resultados clínicos, reduzindo potenciais efeitos adversos e a resistência microbiana, além de reduzir custos para os serviços de saúde (Brasil, 2023).

É importante lembrar que já havia orientação da implementação de um programa para uso racional de ATM nas instituições de saúde pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) através da portaria GM/MS nº 2616 de 12/05/1998 (Brasil, 1998).

Em 2019, foi elaborado o “PROJETO STEWARDSHIP BRASIL” para avaliação do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) nos hospitais brasileiros de maneira a identificar as oportunidades de aprimoramento e buscar estratégias de implementação em todos os hospitais do Brasil. Nesse projeto, foram planejadas seis etapas: Divulgação do projeto e capacitação dos hospitais que iriam participar; Validação do formulário de autoavaliação dos programas; Aplicação deste formulário nos hospitais participantes; Coleta de indicadores de resistência microbiana e de infecção relacionada à assistência, além das medidas preventivas; Análise dos dados e Conclusão do projeto (Brasil, 2019).

Menezes (2021) em parceria com a ANVISA, divulgou dados daquele ano em que havia 56% dos hospitais participando. O objetivo era a avaliação da implementação do PGA, do projeto acima, resultando que 47,5% possuíam o programa implementado: Desses 81,5% com apoio da alta direção; 75,7% possuíam protocolos clínicos baseados no perfil institucional; 60,9% com o apoio e adesão dos médicos que prescrevem nas instituições e 57,2% com

definição oficial do time gestor do programa. Quanto às principais dificuldades de implementação: 44,6% da equipe operacional não havia definido tempo para a atividade ou era insuficiente; 29,6% não possuíam o suporte da informática; 38,2% com dificuldades no apoio e adesão dos médicos assistentes e 25,6% enfrentavam não adesão por parte da equipe hospitalar.

Uma nota técnica de N°06/2021 emitida em dezembro de 2021, recomenda aos hospitais do Brasil que implementem o PGA, orienta à vigilância a fiscalização do programa nos hospitais e guia as coordenações de controle de infecções relacionadas à assistência à saúde Estadual, Distrital e Municipal para que incentivem e apoiem os hospitais na implementação do programa assim como auxiliar tecnicamente as vigilâncias quanto a fiscalização (Brasil, 2021b).

Para completar o enfrentamento à resistência microbiana, em novembro de 2021, a ANVISA publicou o Plano de Contingência Nacional para Infecções causadas por Microrganismos Multirresistentes em Serviços de Saúde PLACON – RM. Esse documento definia as responsabilidades dos entes federais (ANVISA e Ministério da Saúde (MS)) assim como as devidas providências para a organização do controle e prevenção das infecções por microrganismos multirresistentes pelos estados/Distrito Federal e serviços de saúde brasileiros (BRASIL, 2021a).

Dessa maneira, o plano descreve a responsabilidade que cada ente organizacional, assim como explica os dois níveis de resposta para conter infecções ocasionadas por bactérias multirresistentes de acordo com o cenário de risco sanitário. Essa resistência microbiológica dependerá do perfil epidemiológico, incidência e prevalência dessas bactérias nos estados, distrito federal e municípios, dessa maneira avaliando o cenário de risco, o plano traz as ações mínimas a serem desenvolvidas (Brasil, 2021a).

Outra estratégia são as visitas multidisciplinares que ocorrem leito por leito por uma equipe multiprofissional (médico, enfermeiro, psicólogo, assistente social, nutricionista, fonoaudióloga, farmacêutico dentre outros) para realizar um cuidado integrado e com o intuito de troca de saberes entre as diversas especialidades. A resolução n° 7, de 24 de fevereiro de 2010 que dispõe dos requisitos para funcionamento das unidades de terapia intensiva (UTI) aborda sobre essa equipe multiprofissional e assistência conjunta (Brasil, 2010a). Essa estratégia pode ajudar na utilização dos antimicrobianos visto que a microbiologia pode participar dessas visitas fornecendo as culturas; o farmacêutico pode orientar quanto algumas práticas relacionadas ao medicamento como dose e posologia; a enfermagem orienta entre outras coisas a utilização de dispositivos invasivos.

Borges (2020) avaliou as visitas multiprofissionais nas UTI oncológicas de um hospital em São Paulo e verificou que todas as visitas foram realizadas por fisioterapeutas, enfermeiros e médicos; mais de 87% das visitas tiveram participação do farmacêutico e da comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH); as visitas foram realizadas em cerca de dois terços dos dias analisados e as admissões e ausência de enfermeiro devido a treinamento foram as principais justificativas da ausência de visita no dia. Essa prática pode ajudar bastante na assistência em todos os âmbitos e necessita também estabelecer indicadores para avaliar a efetividade e assiduidade para que possa ser devidamente efetiva.

### **1.3. A pandemia da COVID-19 e utilização de antimicrobianos**

A doença causada pelo SARS-CoV-2 (da língua inglesa *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), chamada de *Coronavirus Disease (COVID-19)*, é ocasionada por um coronavírus humano do gênero Betacoronavirus com capacidade de deterioração da função respiratória necessitando de suporte ventilatório em casos graves. Estima-se que 6% dos casos são graves e necessitam de cuidados intensivos (Verity et al., 2020). Esse patógeno é o terceiro da família a ser responsável por adoecer humanos de maneira global, anterior a ele tem-se o vírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2002-2003 e o responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 (Zaki et al., 2012; Zhong et al., 2003).

A COVID-19 apareceu pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China; em onze de março de 2020 a OMS declarou essa infecção como pandemia após somar mais de 118.000 casos distribuídos em 114 países além de marcar 4.291 vidas perdidas (World Health Organization, 2020a).

Diante da gravidade da COVID-19 vários foram os medicamentos utilizados de forma empírica para tentar tratar ou até mesmo prevenir a doença devido à falta de uma resolução. Dentre esses medicamentos, a hidroxiquina, a ivermectina e antibióticos como a azitromicina foram bastante utilizados e até mesmo formaram o chamado “*kit covid*”, um kit com medicamentos para serem utilizados juntos e que acreditava-se ser uma solução (Gautret et al., 2020). Tanto a cloroquina como a ivermectina eram medicamentos isentos de prescrição e isso elevou a prática de automedicação e vendas desses agentes resultando em falta nas farmácias para as indicações comprovadamente terapêuticas, além deles inúmeros outros medicamentos começaram a ser utilizado *off-label* comprometendo tratamentos crônicos de pacientes que necessitavam como lopinavir, ritonavir entre outros (Alpern; Gertner, 2020).

Diante de tudo isso foi necessária uma tomada de decisão da agência sanitária para restringir as vendas de medicamentos como ivermectina, nitazoxanida, cloroquina e hidroxicloroquina, de maneira que passou a ser obrigatório apresentar a receita médica. Essa novidade veio através da RDC de número 405/20 que estabelecia normas para o controle de medicamentos com as substâncias pré-estabelecidas em virtude da emergência em saúde pública (Brasil, 2020).

Com a pandemia instalada, surgiu a preocupação de seus efeitos nas outras áreas da saúde, assim como na questão econômica da população. A utilização de antimicrobianos já era uma emergência, com a pandemia a preocupação intensificou-se diante de sua utilização por infecção bacteriana associada ou pela possibilidade dessa associação. Em estudo de revisão foi relatado que 75% das complicações de pacientes hospitalizados evoluíram para pneumonia; 15% para insuficiência respiratória aguda; 19% apresentaram lesão no fígado devido a infiltração de substâncias hepáticas como a bilirrubina; 10 a 25% apresentaram coagulopatia pró trombótica resultando em eventos tromboembólicos venosos e arteriais entre outras lesões em órgãos como coração, rins e sistema neurológico (Wiersinga et al., 2020). Nesse mesmo estudo, foi constatado que aproximadamente 5% dos pacientes com COVID-19 e 20% dos hospitalizados apresentam sintomas graves que requereram cuidados intensivos.

As mortes ocasionadas por infecção bacteriana associada à COVID-19 se tornaram um ponto de muita preocupação, ocorrendo também por microrganismos resistentes, estes últimos possuem maior ocorrência no ambiente hospitalar e o tempo de internação do paciente prolongado aumenta a utilização de ATM guiado por cultura ou de forma empírica (Gonçalves, 2020). Um estudo realizado em hospital do Peru, observou a utilização de ATM por mais de 70% dos pacientes hospitalizados suspeitos ou diagnosticados com COVID-19 (Acosta et al., 2020). Em outro estudo, na China, a utilização da terapia antimicrobiana foi em 95% dos pacientes com pouca ou nenhuma evidência de infecção bacteriana (Zhou et al., 2020).

Outro fato preocupante na utilização de ATM em pacientes com COVID-19 é que sua utilização não se restringe ao ambiente hospitalar ou prescrito por um médico, mas também há o consumo pela população, através da automedicação e impulsionados pelas *“fake news”* (Silva; Nogueira, 2021). De acordo com a OMS, apenas 15% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem coinfeção para tratamento com ATM, enquanto na prática 75% recebem a terapia, além disso foi observado que a utilização desses medicamentos aumentou proporcionalmente ao número de casos de COVID-19 durante a pandemia (World Health Organization, 2020b). Pérez-Lazo et al. (2021) fazem a observação de que as orientações para gestão da COVID-19 em seu país, tem ignorado o potencial de resistência antimicrobiana pós

pandemia, os riscos de superinfecção, além dos potenciais de eventos adversos devido a interações medicamentosas e toxicidade desses medicamentos.

Rawson et al. (2020) realizaram revisão na literatura a respeito da coinfeção de COVID-19 e infecções fúngicas/bacterianas e verificaram a utilização frequente de antimicrobianos de amplo espectro de ação para COVID-19 e infecções respiratórias, porém com escassez de dados que justifiquem a utilização desses medicamentos concluindo pela urgência de políticas mais direcionadas à utilização desses agentes. A Associação Médica Brasileira (AMB) em julho de 2021, publicou um documento no “Projeto Diretrizes” com levantamento de estudos de ensaios clínicos randomizados fase 3 e revisões sistemáticas para responder à pergunta se a utilização de ATM em COVID-19 leve para tratamento ou profilaxia teria benefício. Foi encontrado que não há evidências que suportem esse uso e, portanto, finalizam não recomendando o uso de antibióticos na profilaxia de COVID-19 ou tratamento da COVID-19 leve. Esse Projeto Diretrizes é um programa de padronização de condutas, auxílio no raciocínio e de tomada de decisões para médicos e conta com a participação das sociedades médicas e seus profissionais com expertises nos assuntos (Associação Médica Brasileira, 2021).

Gonçalves (2020) verificou que alguns artigos apontavam que as consultas remotas podem influenciar na prescrição desses agentes de maneira equivocada ou desnecessária havendo necessidade de um treinamento direcionado a esses profissionais que estão utilizando essa modalidade. Dessa maneira são diversas as frentes de uso de antimicrobianos que precisavam e precisam ser trabalhadas continuamente.

#### **1.4. O programa de gerenciamento de antimicrobianos (PGA) e o PGA no hospital de estudo**

Os *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) ou programas de gerenciamento de antimicrobianos (PGA) são um conjunto de práticas que envolvem otimização da terapia antimicrobiana; intervenções que tornem o tratamento custo efetivo; minimização da resistência antimicrobiana e redução de infecções por *Clostridium difficile*.

De acordo com a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde publicado pela ANVISA (Brasil, 2023) para a implementação e execução do programa é necessário:

- a) Ter o apoio da alta direção da instituição para que tornem disponíveis os recursos humanos, financeiros e tecnológicos, além da parceria com as lideranças para impulsionar a colaboração da equipe;
- b) Definir as responsabilidades com a criação do chamado “time gestor” que ficará responsável por todas as etapas do programa desde a implementação até as medidas de melhoria e ajustes. É necessário também o “time operacional” que ficará responsável pelas ações do programa;
- c) Educação continuada de todos os colaboradores, principalmente sobre o programa e detecção das principais dificuldades. É importante saber que a educação não deve ser destinada apenas aos profissionais, mas também aos pacientes e cuidadores;
- d) Desenvolver atividades que melhorem as prescrições de antimicrobianos; como a adoção de protocolos clínicos; boas práticas de prescrição com registro da dose, duração do tratamento e indicação; auditoria prospectiva com intervenção quando necessário; readequação do tratamento guiado pelo resultado da cultura; análise técnica da prescrição e restrição ao uso do medicamento utilizando formulário de pré-autorização;
- e) Acompanhar o programa mediante indicadores para avaliar o impacto das estratégias, identificar as fragilidades e correções, além de dar o retorno para a equipe envolvida;
- f) Divulgar os resultados do programa é o elemento chave para envolver toda a equipe e fortalece o empenho dos envolvidos. Essa etapa deve ser realizada de forma sistemática e com todos os envolvidos, inclusive a direção.

Os programas de gerenciamento irão focar na utilização racional dos ATM, corrigindo os principais pontos de erros na prescrição desses medicamentos como: dosagem; via de administração; indicação e duração do tempo de tratamento terapêutico e profilático de maneira a garantir o sucesso clínico com a menor toxicidade, além de reduzir a resistência microbiana (Dandolini et al., 2012).

Dessa maneira, os programas devem realizar ações e estratégias (também chamados de *bundle* ou pacotes de estratégias) que melhorem a utilização dos antimicrobianos, abaixo o Quadro 1 exemplifica e explica algumas ações prioritárias para o uso mais racional dos ATM. Vale salientar que cada instituição deve adotar as ações e estratégias conforme o perfil, a necessidade e viabilidade do local. Além disso, os critérios devem ser discutidos e padronizados juntos com a equipe para que haja engajamento e acordo entre todos.

Quadro 1 - Ações prioritárias para melhorar o uso de antimicrobianos.

Estratégia	Descrição
Utilização de protocolos clínicos para as principais síndromes clínicas	Refere-se a estruturar protocolos clínicos que orientem as ações dos profissionais da saúde. Nesses protocolos devem estabelecer e padronizar recomendações para a utilização racional dos ATM, como o regime terapêutico de escolha com dose e duração para antibioticoprofilaxia, para as principais infecções e para as IRAS.
Auditoria da prescrição de antimicrobianos	Consiste em revisar sistematicamente as prescrições de ATM, no momento da sua prescrição (Auditoria prospectiva) ou retrospectivamente (Auditoria retrospectiva). É revisado a indicação, posologia, via de administração e duração do tratamento. Dessa forma é possível reduzir o uso inadequado e fazer intervenções necessárias.
Medidas restritivas	É realizada através de formulários de restrição ou com a exigência de pré-autorização para a utilização de alguns ATM. Essa estratégia permite um controle mais direto no uso do ATM; previne o uso desnecessário; permite educação individual; reduz o uso desses medicamentos e seus custos. Uma estratégia é a liberação pela CCIH através de um formulário ou parecer escrito. De acordo com a resolução de nº1552/99 do conselho de medicina, essa prática é ética (Brasil, 1999).

Fonte: Elaborado pela pesquisadora, adaptado do estudo de Brasil, 2023.

Todas as ações acima estão aprofundadas no documento “Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde” da ANVISA (Brasil, 2023). O Quadro 2 exemplifica algumas estratégias de ajustes na terapia antimicrobiana que podem ser adotadas, essas intervenções podem ser feitas pelo farmacêutico clínico ou outro profissional desde que sejam estabelecidas previamente a responsabilidade da equipe responsável pelo PGA e o profissional tenha capacidade técnica.

Quadro 2 - Estratégias de intervenção para o uso racional de antimicrobianos

Estratégia	Descrição
Terapia Sequencial Oral (Kimura; Ito; Onozawa, 2020)	Refere-se a uma alteração da apresentação intravenosa (IV) de um medicamento para sua contraparte oral quando a clínica do paciente está mais favorável (paciente sem febre, leucograma normal ou em normalização; em dieta oral etc.) e o ATM oral possuir boa biodisponibilidade para segurança do tratamento mais efetivo.
Redução de Tempo de Tratamento do ATM (Wilson; Daveson; Del Mar, 2019)	A utilização adequada do ATM com menor tempo de exposição é uma estratégia essencial para redução da resistência antimicrobiana e reações adversas a esses medicamentos, além de otimizar o atendimento do paciente e funcionamento do sistema de saúde.
Descalonamento (Alshareef et al., 2020)	Após o resultado da cultura e perfil do Teste de Sensibilidade Antimicrobiana (TSA), a alteração do regime empírico de amplo espectro para um agente único direcionado ao TSA, administrado por via intravenosa ou oral, com um espectro menor, é chamado de Descalonamento. O descalonamento deve ser feito após o resultado da cultura e com a estabilização clínica do paciente.
Escalonamento (Castro, 2019).	Corresponde a mudança do tratamento quando há piora do paciente ampliando o espectro de ação do ATM ou quando o TSA demonstra resistência ao ATM em uso, trocando-o para o ATM com sensibilidade guiado pela cultura.
Mudança de Teicoplanina para Vancomicina (Peng et al., 2013).	Otimizar o uso de ATM dentro da mesma classe também é uma estratégia racional. Tem-se, por exemplo, a possibilidade de utilizar a Vancomicina em infecções por <i>Stafilococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) ao invés da Teicoplanina, visto que a Vancomicina é eficaz e possui exame de Vancocinemia que monitora a concentração sérica.

Mudança entre as Equinocandinas (Pfaller et al., 2008).	Outro exemplo de mudança entre a mesma classe de ATM é a utilização preferencial de Micafungina dentre as outras da classe das Equinocandinas diante da eficácia e com custo benefício maior.
Mudança de Meropenem para Ertapenem ou <i>step down</i> (Rattanaumpawan et al., 2017).	Essa estratégia seguirá o resultado da cultura e conforme o sítio de infecção. Tem como objetivo reduzir o espectro de ação entre a mesma classe, dessa maneira, troca-se para Ertapenem e reserva o uso do Meropenem em infecções mais críticas e ocasionadas por <i>Pseudomonas Aeruginosas</i> no qual o Ertapenem não possui sensibilidade.
Ajuste de dose (Brasil, 2023)	Quando necessário, em casos em que há disfunção orgânica (ex.: insuficiência renal) ou em situações baseado no monitoramento de medicamentos terapêuticos.
Otimização da dose (Brasil, 2023)	Intervenção que levam em consideração as características do paciente (peso, função renal, hepática etc.), a topografia da infecção, o microrganismo causador, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento. Na administração de infusão prolongada de beta-lactâmicos e em outras situações.
Terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial ( <i>Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy - OPAT</i> ) (Denardin et al., 2023)	É uma estratégia para desospitalização do paciente em que permite a utilização do ATM intravenoso em ambiente ambulatorial ou em regime de internação domiciliar. Para a realização dessa ação, o paciente deve está estável e com critérios para a desospitalização. Além disso o ATM deve permitir a comodidade posológica (Ex.: ATM que são administrados uma vez ao dia). Essa estratégia reduz os custos para a operadora de saúde, reduz as taxas de IRAS, aumenta a disponibilidade de leitos e estimula o tratamento em ambiente mais confortável ao paciente.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em um hospital de São Paulo foram descritos os dados de um gerenciamento realizado pela CCIH, nesse estudo os autores relatam que a CCIH conseguia discutir todos os casos com o corpo clínico e residente dando orientação e aprovando ou não a terapia. Os autores relataram que 79,8% das terapias foram aprovadas em 2020, enquanto 2021 foram 73,5% e em 2022 77,7% dos tratamentos antimicrobianos foram aprovados. Aqueles não aprovados foram tratamentos em que foi sugerida alguma intervenção (descalonamento, suspensão de um tratamento, troca por outro ATM) ou o paciente teve alta/óbito (Feijó et al., 2023).

Silva et al. (2022) fizeram um relato de experiência na implementação de um PGA em hospital de Salvador, no hospital foi escolhido para compor o time gestor do programa: um infectologista da CCIH, uma farmacêutica clínica, uma microbiologista e a coordenadora médica da UTI. Ficou estabelecida a visita multiprofissional para avaliação dos pacientes com ATM de forma semanal e estabeleceram duas metas iniciais (redução do meropenem e controle no uso de micafungina); além disso foram realizadas intervenções para ajuste de terapias. Os autores concluíram que os resultados iniciais foram positivos para a melhora no cuidado e racionalização dos ATM.

Em um hospital Paranaense foi estudada a sustentabilidade do gerenciamento de ATM em UTI oncológica, o estudo foi retrospectivo analisando dois anos de dados de economia com otimizações apenas com esses medicamentos. Encontrou-se uma economia estimada de R\$66.844,11, também verificaram que houve uma redução de densidade de IRAS. Nesse estudo foram realizadas intervenções como ajustes de doses e posologia; descalonamento guiado por cultura e sugestões de exames laboratoriais e de imagem para acompanhamento farmacoterapêutico. Os autores também relatam que a melhoria nas estratégias de otimização dos antimicrobianos também foram devidas as visitas multiprofissionais realizadas diariamente na unidade (Esprendor et al., 2023).

Dik et al. (2015) avaliaram o efeito clínico do gerenciamento de ATM através de discussões de casos com a equipe multiprofissional à beira leito nas enfermarias. No estudo eles identificaram a redução sistêmica do consumo de ATM com e sem essa intervenção, além de redução de tempo de permanência dos pacientes discutidos mostrando um impacto positivo nessa estratégia de acompanhamento.

Na presente dissertação, o *Antimicrobial Stewardship Program* ou de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) do hospital foi estruturado e implementado em meados de 2007 pela equipe da Assistência e Auditoria Farmacêutica (ASSFAR) através do farmacêutico clínico Dr. Henry Pablo Lopes Campos e Reis. Ele criou o setor e a equipe para trabalhar o programa nos hospitais credenciados à operadora de saúde Unimed Fortaleza e no

hospital próprio da operadora (Hospital Unimed). Em conjunto com os hospitais privados e os infectologistas dessas instituições, o programa foi construído com base na literatura científica e assim as estratégias de intervenção foram padronizadas e as metas foram definidas.

Esse programa foi pioneiro no Brasil e trouxe ao setor da ASSFAR diversos prêmios na área científica como: 1ª Lugar de melhores trabalhos do XIV Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar (2014) com o trabalho “Incidência do feedback positivo às estratégias do programa *Stewardship*: A multidisciplinaridade em ação”; 2º lugar dos melhores trabalhos científicos com o estudo “06 Anos de *Stewardship*: Um novo olhar para aumentar a eficiência na otimização no uso dos antimicrobianos no Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar em 2015; Menção Honrosa ao resumo intitulado “Uso de meropenem em unidades de terapia intensiva de um hospital de Fortaleza - Ceará durante a pandemia da COVID-19” no Congresso Brasileiro de Farmacoterapia e Farmácia Clínica em 2022, entre outros. Além de ampliar a área de farmácia clínica ao profissional farmacêutico, dando-lhe maior importância no controle do uso dos antimicrobianos gerindo esse programa, acompanhando com indicadores e metas; e aplicando as intervenções farmacêuticas.

O programa ao longo dos anos foi sendo aperfeiçoado quanto ao seu sistema de coleta; nos indicadores utilizados; no maior conhecimento por parte das equipes e com adaptações à realidade dos hospitais acompanhados. O PGA acompanhava todos os antimicrobianos de uso terapêutico, porém os classificados como “reserva terapêutica”, conforme Apêndice A, eram os prioritários. Esses ATM foram classificados dessa forma pelo seu uso ser principalmente após falha terapêutica de ATM anterior; possuir maior espectro de ação; reservado para uso de microrganismos multirresistentes podendo ter, ou não, custo mais elevado. O Apêndice B ilustra o fluxo operacional do programa no período que o estudo foi realizado e os Anexos B, C e D demonstram os sistemas operacionais próprios que utilizavam para o seguimento dos pacientes e os relatórios dos dados para análises.

A ASSFAR era constituída por seis farmacêuticos e sete estagiários em farmácia que coletavam os dados dos pacientes e sinalizam as sugestões de otimização no sistema baseadas em manual e treinamento padronizados. O programa era executado em oito hospitais privados e essas sugestões de otimização da terapia eram encaminhadas para os médicos auditores alocados nesses hospitais para verificar com a CCIH ou médico assistente. Infelizmente a área responsável pelo programa foi fechada no início de 2022 deixando o desafio para cada hospital dar continuidade ao trabalho em virtude da sua importância.

## 2 JUSTIFICATIVA, RELEVÂNCIA E HIPÓTESES DO ESTUDO

No decorrer da evolução da assistência à saúde, a descoberta dos agentes antimicrobianos sem dúvidas foi revolucionária tornando viável o tratamento de doenças que antes matavam em demasia, resultando em medicamentos muito utilizados levando ao aprimoramento da produção diante do alto consumo. O resultado foi uma redução de custos e acessibilidade ao medicamento, porém isso desencadeou em um uso excessivo e irracional dessa tecnologia com doses incorretas ou indicações equivocadas. Utilização essa que, de forma cíclica leva à cura do indivíduo, mas também pode provocar o adoecimento por bactérias multirresistentes no qual a resistência foi adquirida pelo uso desses medicamentos.

Durante a pandemia, embora agentes antibacterianos não tenham ação direta no tratamento ou prevenção de infecções virais, foi possível observar a utilização desses medicamentos. Esse fato se mostrou, por exemplo, em uma pesquisa de percepção comportamental realizada em nove países e áreas na Europa em que foi observado uma utilização crescente de ATM conforme havia aumento no número de casos da COVID-19. Nesse estudo foi encontrado que 79% a 96% dos pacientes teriam usado um ATM por receio da COVID-19, mas não tiveram a infecção (World Health Organization, 2020b).

Diante desses fatos, o interesse pelo tema dessa dissertação veio pela urgência que a resistência microbiana mostra a cada ano e pela experiência profissional vivida anterior e durante a pandemia. Adiciono que o desejo de relatar esse trabalho tão árduo vivido nesses anos com o intuito de melhorar a utilização dos ATM também foi um importante motivo. Estive trabalhando por dez anos na ASSFAR e pude crescer profissionalmente com esse tema, participei de diversas mudanças ao longo dos anos e pude ajudar em melhorias nos processos e nas ferramentas de trabalho. A ASSFAR teve suas atividades encerradas em 2022 e esse também foi um forte motivo para a confecção desse trabalho, divulgar à comunidade científica o que a área observou; o que ela obteve de resultados e ajudar para que outras instituições consigam aplicar e aprimorar com as nossas limitações.

Esse projeto se justifica pela importância da resistência antimicrobiana relacionada ao uso de antimicrobianos, principalmente no contexto atual de pandemia em que se sugerem utilizações mais frequentes e pela possibilidade de infecções microbianas associadas. Adiciona-se a isso a necessidade de que o uso de antimicrobianos e seu controle sejam feitos de forma sistemática, de modo que possam ser aplicados de forma adequada e possam ser avaliados. Dessa maneira um programa que realiza a gestão assertiva desses medicamentos pode ter sua importância reconhecida e necessária nas instituições de saúde. Vale ressaltar que o fomento à

pesquisa é outra justificativa relevante; apresentar o PGA à comunidade científica e profissionais que possam ter exemplos do funcionamento e adequação para o serviço, além da atualização de conhecimento relevante que poderá ajudar na assistência à saúde.

Diante disso, são levantadas algumas hipóteses: A pandemia alterou a utilização de antimicrobianos? Houve um aumento na frequência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos? A pandemia impactou a aceitação das estratégias de intervenção do PGA?

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar os dados de acompanhamento do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) em um hospital privado de Fortaleza- CE de uma Operadora de Planos de Saúde (OPS) antes (2018/19) e durante a pandemia de COVID-19 (2020/21).

#### **3.2 Específicos**

Descrever mudanças físicas e organizacionais observadas nos setores relacionados ao PGA durante a pandemia pela COVID-19;

Comparar o perfil dos pacientes acompanhados (sexo, idade, tempo de internação e desfecho) nos dois períodos;

Comparar o perfil de antimicrobianos utilizados; o perfil microbiológico e a sensibilidade microbiológica durante o período analisado;

Comparar as intervenções farmacêuticas nas terapias antimicrobianas sugeridas e aceitas nos dois períodos.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1. Tipo do estudo**

Trata-se de um estudo transversal descritivo e analítico a partir de dados secundários de um banco de dados específico do PGA.

### **4.2. Comitê de ética**

O estudo foi realizado a partir do PGA da operadora, o programa possuía aprovação no comitê de ética em pesquisa para realização de estudos científicos. O parecer de aprovação possui o número CAAE 20508519.4.0000.5684 atualizado em 28 de abril de 2022 pelo Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar (ISGH) conforme Anexo A.

O projeto do PGA não necessitou de termo de consentimento livre e esclarecido pois os dados foram coletados a partir de prontuários eletrônicos e sistemas informatizados da operadora sem a abordagem ao paciente. Dessa maneira, os dados permanecem seguros e confidenciais à operadora. Os riscos inerentes ao levantamento de dados do projeto são mínimos e poderiam ser relacionados ao uso de informações relacionadas aos sujeitos. Para minimizar os riscos, os resultados foram mostrados de forma anônima e coletiva.

### **4.3. Local do estudo**

O estudo foi realizado com pacientes internados no Hospital da Unimed (HU). Trata-se de um hospital privado e terciário de Fortaleza- CE que possuía um PGA operacionalizado pela área de Assistência e Auditoria Farmacêutica (ASSFAR) da OPS Unimed Fortaleza em parceria com a equipe do hospital. Acrescenta-se que a ASSFAR se incluía na Diretoria de Provimento de Saúde e, dentro da diretoria, estava sob gerência da Auditoria Multidisciplinar.

A auditoria trabalhava o PGA em vários hospitais de Fortaleza, o presente estudo escolheu o HU, pois essa foi a instituição que o setor conseguiu continuar acompanhando durante a pandemia, além de possuir uma parceria maior com a equipe. O hospital escolhido possui acreditação e certificação internacional em proteção e segurança do paciente, estando em constante processo de acreditação hospitalar. Ademais é o hospital privado com maior número de leitos do Ceará possuindo 260 leitos de enfermaria e 70 leitos de unidades de terapia

intensiva (UTI). A instituição possui time de resposta rápida para atendimento de urgência e emergência e é referência nacional em procedimentos de alta complexidade (Unimed,2022).

O HU possui uma ampla equipe de CCIH, equipe essa engajada com as áreas para operacionalizar o PGA e composta por: cinco médicos infectologistas; quatro enfermeiros com especialização em infectologia; dois técnicos em enfermagem e três assistentes administrativos. Além da CCIH, o PGA possui a participação essencial da Farmácia Clínica para realizar as intervenções sugeridas pela ASSFAR, além de outras detectadas nas visitas multidisciplinares e nas revisões das prescrições. O conjunto desses setores e com apoio das gestões construíram o PGA para melhorar a utilização dos antimicrobianos no ambiente hospitalar.

Acrescenta-se que o hospital possui laboratório de análises clínicas para onde são encaminhadas as amostras clínicas dos pacientes internados, devidamente acompanhados de suas respectivas solicitações, provenientes da equipe assistencial. O setor microbiológico do laboratório conta com dois equipamentos de hemocultura (Bactalert Biomerriex); dois equipamentos de automação de culturas e antibiograma (Vitek Biomerriex) e quatro estufas de incubação. Além dos métodos automatizados, também realiza antibiograma manual por disco difusão e e-test quando necessário.

#### 4.4. População alvo e amostragem

A população alvo do estudo foram os pacientes internados no Hospital da Unimed em Fortaleza; que possuíam algum plano de saúde da Unimed e que foram acompanhados pelo PGA. Esse programa acompanhava pacientes que utilizaram antimicrobiano terapêutico durante sua internação, excluindo aqueles de uso profilático.

Quadro 3 - Distribuição do número de pacientes internados, pacientes acompanhados pelo PGA e dos pacientes incluídos no estudo por ano da alta; óbito ou transferência do HU entre 2018 e 2021.

Amostragem	2018	2019	2020	2021
Pacientes Internados	19.993	22.923	16.859	18.669
Pacientes Acompanhados pelo PGA	1.730	1.794	2.822	4.143
Pacientes Incluídos no estudo	1.268	1.276	2.570	3.797

Fonte: elaborado pelo autor.

O processo de amostragem foi realizado conforme a quantidade de internações a cada ano; os pacientes acompanhados pelo PGA e os pacientes que foram incluídos no estudo após os critérios de inclusão e exclusão conforme Quadro 3.

#### **4.5. Critérios de inclusão e exclusão**

Esse estudo utilizou um banco de dados do PGA da operadora de saúde Unimed Fortaleza. Nessa base constavam os pacientes que foram acompanhados pelo programa e, portanto, eram pacientes internados em algum hospital credenciado ou próprio da operadora em Fortaleza; possuíam plano de saúde da Unimed Fortaleza e estava em tratamento com antimicrobiano de uso terapêutico.

A partir dessa base de dados disponibilizada, a população do estudo foi composta por pacientes maiores de 18 anos de idade; internados em unidades abertas e fechadas do Hospital da Unimed e que tiveram desfecho hospitalar (alta, óbito ou transferência) durante o período de janeiro de 2018 a janeiro de 2022.

Foi excluído um paciente internado em 2018 que possuía dados incompletos por erro na coleta de dados.

#### **4.6. Técnica e instrumento de coleta de dados**

A operacionalização do PGA era realizada pela área farmacêutica da operadora através do acompanhamento diário dos pacientes em uso de antimicrobiano para fins terapêuticos, preenchendo informações dos pacientes (idade, sexo, data de internação etc.); dados da terapia antimicrobiana assim como dados de culturas que foram coletadas e entregues durante a internação. Esse acompanhamento pode ser classificado como “Auditoria prospectiva”, ação mencionada no Quadro 1.

O fluxo do PGA está descrito no Apêndice B, os dados dos pacientes eram inseridos no sistema próprio da OPS (*sabius* – conforme Anexos B e C) e seguia os seguintes passos:

- a) O estagiário da ASSFAR preenchia todos os dados solicitados pelo sistema;
- b) O estagiário identificava possíveis intervenções de otimização do tratamento (conforme Quadro 2) seguindo o manual da área construído com base na literatura científica;
- c) Essas sugestões de intervenções eram repassadas ao médico assistente através do auditor médico da Operadora ou farmacêutico clínico do hospital;

- d) O médico assistente possuía liberdade de decidir se iria aderir ou não à sugestão conforme seu plano terapêutico e informava sua decisão ao auditor médico da Operadora ou farmacêutico clínico do hospital;
- e) Esse último repassava a decisão por e-mail para o setor da ASSFAR que dava prosseguimento a continuidade do acompanhamento.

No ano de 2018, houve uma mudança importante no sistema de coleta de dados, esse foi informatizado em um aplicativo (Anexos B e C) o que facilitou o preenchimento das informações e trouxe celeridade ao processo. Anterior a 2018, os dados eram coletados em uma macro no Excel bem estruturada, porém havia uma demora maior no preenchimento dos dados e também uma maior ocorrência de erros.

Durante os anos de 2018 e 2019, as intervenções eram realizadas através do farmacêutico do HU e da auditoria médica da operadora. Durante os anos de 2020 e 2021 apenas os farmacêuticos clínicos do hospital ficaram responsáveis pelas intervenções.

Todos os dados coletados no sistema eram armazenados e ficavam disponíveis através de relatórios estruturados e automatizados (Anexo D) de acesso da equipe e que poderiam ser gerados em planilhas de Excel. Dessa maneira, o presente estudo buscou as informações nesses relatórios. É importante pontuar que tanto o sistema de coleta como os relatórios com os dados coletados eram de acesso exclusivo pela equipe da ASSFAR e para fornecimento dessas informações para o estudo, houve anuência por parte da diretoria conforme o comitê de ética solicita.

Outras informações, como mudanças ocorridas na instituição durante a pandemia, além das relatadas pelos profissionais, também foram coletadas das redes sociais e site do hospital.

#### **4.7. Variáveis do estudo**

Para que sejam analisadas as mudanças que a pandemia trouxe na utilização dos antimicrobianos e seus efeitos nas estratégias acompanhadas pelo PGA é necessário explorar desde mudanças assistenciais até os aspectos acompanhados pelo programa. Portanto, o estudo explorou algumas variáveis que o programa possui e acompanha:

Variáveis Demográficas: Idade; sexo; tempo de internação; faixa etária; faixa de tempo de internação e desfecho.

Variáveis Microbiológicas: Resultados de culturas (positiva ou negativa); tipo de microrganismo (bactéria ou fungo); microrganismo isolado por gênero e perfil de resistência.

Variáveis da Antibioticoterapia: Tipo de ATM (reserva terapêutica e não reserva terapêutica); classe farmacológica; princípio ativo; tipo de intervenções e taxa de aceitação das intervenções.

É importante ressaltar que, nos exames microbiológicos, a resistência foi padronizada da seguinte forma:

1. ESBL: Bactérias Gram negativas resistentes às penicilinas e cefalosporinas (como ceftriaxona, ceftazidima e/ou cefepima) através do antibiograma realizados pelo sistema Vitek ou com teste enzimático positivo para ESBL;

2. ERC: Bactérias Gram negativas resistentes aos carbapenêmicos (meropenem e/ou ertapenem) através do antibiograma realizados pelo sistema Vitek ou com teste enzimático positivo para a enzima carbapenemase;

3. VRE: *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina através do antibiograma realizados pelo sistema Vitek;

4. MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina através do antibiograma realizado pelo sistema Vitek.

Para a análise dos dados, aquelas culturas com crescimento bacteriano e que não tiveram características de resistência citadas acima foram classificadas como bactérias com sensibilidade ou “sensíveis”.

Essa padronização foi necessária, pois ao longo dos anos em que o PGA foi se estruturando, o laboratório que atendia o hospital foi mudando e também se modernizando. Nem todos os laboratórios faziam o teste enzimático e na falta dele, padronizou-se classificar pelo antibiograma.

#### **4.8. Análise dos dados**

##### **i. Mudanças assistenciais e estruturais:**

Diante da alta demanda foi verificada a quantidade de leitos e unidades abertas para receber todos os pacientes que necessitaram de internação durante a pandemia. Foram descritas também as mudanças ocorridas no PGA realizado pela ASSFAR e mudanças no hospital e nos setores envolvidos que impactaram no programa.

##### **ii. Dados demográficos:**

Foram avaliados o perfil de pacientes (sexo, idade, tempo de internação e desfecho) anterior e durante a pandemia com o objetivo de comparar se houve mudança no perfil de pacientes em uso de antimicrobianos acompanhados durante os dois períodos.

iii. Dados microbiológicos:

Foram avaliados a frequência relativa e absoluta do perfil de positividade das culturas; o perfil de crescimento dos microrganismos (bactérias e fungos); os patógenos que tiveram mais crescimento e os gêneros de microrganismos mais relevantes clinicamente para identificar se houve mudança nos dois períodos analisados. Analisou-se também se houve aumento na frequência de isolamento de bactérias com perfil de resistência (VRE; MRSA; ERC e ESBL). A classificação da resistência foi elucidada no tópico 4.7 e todos os antibiogramas que não tiveram perfil de resistência descritos foram classificados como microrganismos sensíveis.

É importante salientar que para essas análises microbiológicas foram excluídas amostras do tipo *swab* retal que são utilizados para orientar o isolamento de contato e não para guiar a terapia. Para análises de resistência foram excluídas aquelas culturas com crescimento de fungo, pois não era realizado antifungograma para analisar a sensibilidade do fungo em questão.

iv. Utilização de ATM:

Essa utilização foi trabalhada com número de tratamentos, pois não foi possível calcular o consumo de antimicrobiano através de parâmetros que utilizassem a concentração do medicamento como o indicador de dose diária definida. Dessa maneira, o perfil de utilização foi mensurado por tratamento instituído para cada paciente, ou seja, se o paciente utilizou meropenem por 10 dias, esse é contado como um tratamento. Se o paciente utilizou quatro antibióticos, cada um é contado como um tratamento e assim por diante.

Foram descritas a utilização desses medicamentos agrupados e separados por unidade de internação: enfermaria e unidade de terapia intensiva (UTI) para melhor avaliar e discutir a mudança de perfil prescritivo ao longo do período em cada unidade. O perfil de utilização foi avaliado por ano e também por período (anterior à pandemia e durante a pandemia). Essa utilização foi separada por classe farmacológica e por princípio ativo em números relativos para evitar o viés que o período da pandemia trás visto que o número de pacientes e ATM são superiores. O perfil por princípio ativo foi avaliado por ano a fim de identificar mudanças na prescrição e tendências futuras.

v. Estratégias do PGA:

Diante do aumento de pacientes; maior carga de trabalho e possível exaustão dos profissionais as sugestões de otimização das terapias podem ter sido impactadas de alguma forma. Dessa maneira serão descritas, através de valores absolutos e relativo, algumas estratégias descritas no Quadro 2. Serão comparadas a quantidade de intervenções sugeridas e aceitas nos dois períodos.

As estratégias analisadas serão: Redução de tempo de tratamento; Terapia Sequencial Oral; Descalonamento e Mudança entre classes de ATM (Teicoplanina para Vancomicina; Meropenem para Ertapenem e mudanças entre as Equinocandinas). As sugestões de Otimização de exposição e Ajuste de dose foram padronizadas apenas em 2020, também serão descritas para o período de 2020 e 2021. Foram excluídas algumas intervenções sinalizadas em 2020 e 2021 e que não foram efetivadas, pois foram classificadas como “não se aplica”. Essa classificação se referia ao ATM que não tinham possibilidade clínica de otimização. Essas sugestões não foram incluídas pois nos anos anteriores não havia essa classificação.

#### 4.9. Análise estatística

Os dados foram tabulados em base de *Software Excel 2016* e analisados através do programa estatístico *StataSE* para fazer algumas análises comparativas conforme Quadro 4.

Foram avaliadas as normalidades dos dados numéricos através do teste de Shapiro Wilk. Os dados que respeitaram a normalidade, utilizou-se o teste T independente para fazer comparações entre os dois períodos e o teste ANOVA para três grupos ou mais. No caso daquelas variáveis que não respeitaram a normalidade foi utilizado o teste não paramétrico de Teste Mann Whitney.

Para as variáveis categóricas foi utilizado o Teste do Qui-Quadrado de Pearson. Para todas as análises, foi considerada a significância de  $p < 0,05$ .

Para as análises comparativas, a variável independente (ou de exposição) foi considerada o grupo de anos: anterior à pandemia (2018 e 2019) e durante a pandemia (2020 e 2021) visto que o objetivo da comparação é analisar se houveram mudanças no período anterior e durante uma pandemia que impactou tanto à saúde. Portanto, as variáveis dependentes (ou de desfecho) foram as demais descritas no Quadro 4.

Quadro 4 - Classificação das variáveis para análise estatística.

Variáveis	Categóricas	Numéricas
Demográficas	Sexo (Feminino e masculino); Faixa Etária (19 a 59 anos; 60 a 80 anos e Superior a 80 anos); Faixa de tempo de internação (até 14 dias; 15 a 30 dias e Superior a 30 dias); Desfecho (óbito, alta, transferência para	Média e mediana de idade Média e mediana do tempo de internação

	internação domiciliar e transferência hospitalar)	
Microbiológicas	Resultados de culturas (Positiva ou Negativa); Tipo de microrganismo (Fungo ou Bactéria); Tipo de resistência (Sensível; ERC; ESBL; VRE; MRSA) e Crescimento dos principais gêneros de fungos e bactérias	-
Antibioticoterapia	Tipo de ATM (Reserva terapêutica e não reserva terapêutica); local de prescrição (UTI e Enfermaria) Aceitabilidade da IF (Sim/Não)	-

Fonte: elaborado pelo autor.

## 5 RESULTADOS

### 5.1. Mudanças assistenciais e estruturais nos setores relacionados ao PGA que impactaram em seu acompanhamento

Várias foram as mudanças durante a pandemia, esse estudo destaca as principais que impactaram mais diretamente ao programa. O programa possuía vários setores que juntos trabalhavam para cumprir o propósito de melhorar a utilização do ATM reduzindo eventos adversos, resistência antimicrobiana e custos financeiros.

No setor da Assistência e Auditoria Farmacêutica (ASSFAR) foi necessário retirar os estagiários das visitas presenciais aos hospitais com o propósito de reduzir o risco de infecção no momento das visitas. Portanto, nos períodos de pico da pandemia, esses estagiários ficaram em regime de *home office* e conseguiu-se acesso ao prontuário eletrônico do hospital da Unimed.

Ainda no setor da ASSFAR, em virtude do número crescente de pacientes em uso de ATM, foi necessário colocar todos os estagiários para acompanhar os pacientes do hospital da Unimed e, em alguns momentos, os farmacêuticos também davam apoio. Os farmacêuticos do setor também ficaram em regime de *home office* com suas atribuições e tiveram momentos que toda a equipe precisou agregar funções de outros setores para ajudar na alta demanda da auditoria e em algumas áreas assistenciais em regime presencial.

O Hospital da Unimed traçou planos para aumentar a oferta de leitos. No primeiro momento, foi necessário transferir aqueles pacientes mais sensíveis à uma infecção acidental e pacientes que não estariam no perfil que o hospital estaria prestes a se tornar. Esses pacientes eram pediátricos oncológicos e também aqueles de internação prolongada que teriam mais segurança em hospitais parceiros. Dessa maneira, foi possível aumentar o número de leitos de enfermaria e de unidade de terapia intensiva. Ao longo do período com a perspectiva de uma demanda muito superior, a instituição elaborou estratégias para aumentar a capacidade de internação, como inserir leitos em quartos privativos e em unidades que antes não eram de internação.

O objetivo da Unimed era aumentar leitos de internação dentro do hospital de forma segura, porém como havia uma previsão de demanda superior a capacidade, a instituição se antecipou a construir um hospital de campanha no estacionamento para ter o apoio quando fosse necessário. No mês de maio de 2020, o hospital chegou a 617 leitos para atender a demanda ocasionada pela pandemia da COVID-19.

Diante do aumento da capacidade assistencial da instituição foi necessário aumentar as equipes de profissionais e capacitá-los ao atendimento na qualidade que o hospital preconizava. Durante a pandemia, também houve a mudança do laboratório que atendia o hospital dentro da instituição, refletindo nos prazos, nos protocolos internos do hospital etc.

Dentre tantas mudanças que ocorreram nesse período, vale destacar ainda, as visitas multidisciplinares, as notificações de IRAS e as reuniões do PGA que foram prejudicadas. As visitas multidisciplinares que aconteciam no hospital foram cessadas em vários momentos durante a pandemia devido à alta demanda de pacientes e atividades para os profissionais, além do risco de infecção com a nova doença. As notificações de IRAS foram prejudicadas tanto pela falta de profissionais diante da alta de atividades como a dificuldade também de se categorizar as pneumonias hospitalares. E por fim, nos anos de 2020 e 2021 não houve reuniões para se discutir o PGA com todos os setores envolvidos (Quadro 5).

Quadro 5 - Mudanças nas atividades que interferiram na execução do PGA.

Atividades	2018-2019	2020-2021
Visitas hospitalares	Sempre presenciais	A maior parte em regime de home office
Consulta ao prontuário eletrônico	Presencial	Remoto
Quantidade de estagiários responsáveis pelo PGA no HU	Dois	4 a 6 estagiários a depender do período
Profissionais da equipe com atividades extra- ASSFAR?	Não	Sim, houve momentos que estagiários e farmacêuticos foram direcionados a outros setores
Reuniões do PGA com a diretoria do hospital	Sim- anual	Não houve
Perfil dos pacientes no hospital	Clínicos, cirúrgicos, oncológicos, pediátricos etc.	Predominante clínico e com suspeita de COVID-19
Número de leitos no hospital	Aproximado 330 leitos	Máximo de 617 leitos

Fonte: elaborado pelo autor.

## 5.2. Aspectos demográficos antes e durante a pandemia da COVID-19

Ocorreram 8.911 internações incluídas no estudo no período entre 2018 e 2021. Dessas hospitalizações, 14,23% (1.268) tiveram internações e desfecho em 2018; 14,32% (1.276) em 2019; 28,84% (2.570) em 2020 e 42,61% (3.797) em 2021. Em resumo, 28,55% (2.544) foram de internações anteriores à pandemia (2018 e 2019) e 71,45% (6.367) foram durante a pandemia da COVID-19 (2020 e 2021).

No período anterior à pandemia, o sexo feminino representava 52,60% (667) em 2018; 53,45% (682) em 2019; 48,68% (1.251) em 2020 e 44,01% (1.671) em 2021. Antes da pandemia, o perfil de pacientes acompanhados era predominantemente feminino, 53,03% (1.349), havendo mudança nesse perfil em 2020/2021 com frequência maior do sexo masculino representando 54,11% (3.445) dos pacientes internados conforme a Tabela 1. Essa mudança foi estatisticamente significativa a partir do teste qui-quadrado de Pearson ( $p < 0,001$ ).

Tabela 1 - Perfil demográfico dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018- 2021 – continua.

Variáveis	Geral (8.911)	2018-2019 (2544)	2020-2021 (6367)	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Sexo</b>				
Feminino	4271 (47,93%)	1349 (53,03%)	2922 (45,89%)	p<0,001
Masculino	4640 (52,07%)	1195 (46,97%)	3445 (54,11%)	
<b>Faixa etária</b>				
19 a 59 anos	3624 (40,67%)	723 (28,42%)	2901 (45,56%)	p<0,001
60 a 80 anos	3157 (35,43%)	945 (37,15%)	2212 (34,74%)	
Superior a 80 anos	2130 (23,90%)	876 (34,43%)	1254 (19,70%)	
<b>Faixa de tempo de internação</b>				
Até 14 dias	4805 (53,92%)	1093 (42,96%)	3712 (58,3%)	p<0,001
15 a 30 dias	2419 (27,15%)	808 (31,76%)	1611 (25,3%)	
Superior a 30 dias	1687 (18,93%)	643 (25,28%)	1044 (16,4%)	
<b>Desfecho</b>				
Alta	6562 (73,64%)	1967 (77,32%)	4595 (72,17%)	p<0,001
Óbito	1775 (19,92%)	491 (19,3%)	1284 (20,17%)	

Tabela 1 - Perfil demográfico dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018- 2021 – conclusão.

Variáveis	Geral (8.911)	2018-2019 (2544)	2020-2021 (6367)	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Desfecho</b>				
Internação domiciliar	515 (5,78%)	81 (3,18%)	434 (6,82%)	p<0,001
Transferência hospitalar	59 (0,66%)	5 (0,20%)	54 (0,85%)	

Fonte: elaborado pelo autor.

A média de idade dos pacientes internados antes da pandemia foi de 68,35 anos (DP±20,52 e mediana de 73 anos) e durante a pandemia a idade média foi de 63,51 (DP± 19,38 e mediana de 63 anos) mostrando diferença estatisticamente significativa através do teste Mann Whitney ( $p<0,001$ ).

Considerando as faixas etárias de 19 a 59 anos; 60 a 80 anos e a faixa de idade igual e superior a 81 anos, conforme a Tabela 1, observou-se que anterior à pandemia havia maior frequência de pacientes na faixa de 60 a 80 anos, representando 37,15% (945) seguida da faixa etária superior a 80 anos com 34,43% (876) e por último a faixa etária mais jovem de 19 a 59 anos com 28,42% (723). Durante a pandemia, a predominância foi de adultos na faixa de 19 a 59 anos (45,56%; 2.901), seguida da faixa de 60 a 80 anos (34,74%; 2.212) e por último, a faixa de menor representatividade, foram os idosos com idade superior a 80 anos (19,7%; 1.254). Essa diferença entre os períodos demonstrou significância estatística através do teste qui-quadrado de Pearson com p-valor  $<0,001$ . No ano de início da pandemia, em 2020, a faixa de 60 a 80 anos representava 38,56% (991) dos pacientes e 37,04% (952) eram pacientes de 19 a 59 anos. Entretanto, em 2021, essa frequência mudou e passaram a ser mais frequente os pacientes na faixa etária de 19 a 59 anos (51,33%; 1.949) seguido de 32,16% (1.221) de pacientes entre 60 e 80 anos.

O tempo de internação, ou seja, a quantidade de dias entre a data de entrada e a data de saída, também foi avaliada. Verificou-se que no período anterior à pandemia, a média foi de 29,68 dias (DP± 56,8 e mediana de 16 dias) e durante a pandemia a média foi de 20,67 (DP± 31,12 e mediana de 12 dias), essa redução de tempo foi estatisticamente significativa através do teste Mann Whitney ( $p<0,001$ ). Essa variável também foi avaliada separando-se em faixas de tempo: até 14 dias; 15 a 30 dias; igual e superior a 31 dias de internação conforme descrito na Tabela 1. Em ambos os períodos analisados, o tempo de internação foi predominante na faixa

de até 14 dias. Observou-se que anteriormente à pandemia houve 42,96% (1.093) dos pacientes na faixa de tempo até 14 dias de internação, enquanto durante a pandemia subiu para 58,3% (3.712). Além disso, no período anterior à pandemia as internações com tempo superior a 31 dias representavam 25,28% (643) e durante a pandemia reduziu para 16,40% (1.044). Essas diferenças foram estatisticamente significativas de acordo com o teste qui-quadrado de Pearson ( $p < 0,001$ ).

A última análise dessa sessão foi o motivo da saída dos pacientes, ou seja, o desfecho da internação hospitalar descrito na Tabela 1. Verificou-se que em ambos os períodos houve maior frequência de alta hospitalar com 77,32% (1.967) e 72,17% (4.595) anterior e durante a pandemia respectivamente. Os óbitos anteriores à pandemia representaram 19,30% (491) e passaram para 20,17% (1.284) durante a pandemia. Foi verificado um aumento de transferência para o *homecare* ou internação domiciliar de 3,18% (81) anterior à doença e 6,82% (434) posterior ao início da pandemia. A respeito das transferências entre hospitais, foi mensurado que nos anos de 2018 e 2019 houve 0,20% (05) e 0,85% (54) nos anos de 2020 e 2021. Essas diferenças também foram estatisticamente significativas de acordo com o teste qui-quadrado de Pearson ( $p < 0,001$ ).

### **5.3. Dados microbiológicos acompanhados anterior e durante a pandemia da COVID-19**

Durante os anos de 2018 a 2021 foram registradas 17.548 culturas microbiológicas, dentre elas 29% (5.175) foram entregues antes da pandemia e 71% (12.373) foram entregues durante a pandemia conforme Tabela 2.

Avaliando a positividade das culturas, ou seja, o isolamento de microrganismo, tem-se que 67,53% (11.850) foram negativas e 32,47% (5.698) foram positivas. Observou-se que ao longo desses anos, a positividade das culturas foi caindo: Em 2018 37,11% das culturas foram positivas; 2019 passou para 35,22%; em 2020 mostrou-se 33,02% de positivas e em 2021 foram 29,56%. Comparando os dois períodos, foram registradas 36,04% (1.865) positivas nos anos anteriores a pandemia e 30,98% (3.833) foram positivas durante a pandemia, conforme a Tabela 2. Essa diferença demonstrou significância estatística através do teste qui-quadrado de Pearson ( $p$ -valor  $< 0,001$ ). Foi verificado também que das 3.833 culturas positivas coletadas durante a pandemia, 57,40% (2.200) foram coletadas na UTI e 42,60% (1.633) foram coletadas nas enfermarias.

Do total de 5.698 culturas com crescimento microbiano, resultou em 86,94% (4.954) de crescimento bacteriano e 13,06% (744) de isolamento fúngico. Descrevendo o isolamento de

bactérias por ano, observou-se que em 2018 isolou-se 90,49% (752); em 2019 88,1% (911); 2020 79,5% (1.330) e 90,79% (1.961) em 2021 de isolados bacterianos. Comparando-se entre os dois períodos foi observado que anterior à pandemia, em 89,17% (1.663) das culturas houve crescimento de bactéria enquanto em 10,83% (202) foram isolados de fungos conforme Tabela 2. Observou-se que durante a pandemia 85,86% (3.291) da positividade das culturas foram de crescimento bacteriano e 14,14% (542) de fungos. Nos dois períodos houve maior frequência de isolados bacterianos, porém houve um aumento na presença de isolamento de fungos durante a pandemia, essa diferença no perfil foi estatisticamente significativa conforme teste qui-quadrado de Pearson com p-valor de 0,001. É interessante descrever que durante a pandemia houve crescimento de 64,94% (352) dos fungos na UTI enquanto 35,06% (190) foram isolados em enfermarias.

Tabela 2 - Perfil microbiológico de culturas dos pacientes acompanhados pelo PGA. Hospital Unimed, 2018-2021.

Variáveis	Geral	2018-2019	2020-2021	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Positividade das Culturas	17548 (100%)	5175 (100%)	12373 (100%)	
Sem crescimento	11850 (67,53%)	3310 (63,96%)	8540 (69,02%)	<0,001
Com crescimento	5698 (32,47%)	1865 (36,04%)	3833 (30,98%)	
Isolamento de Microrganismo	5698 (100%)	1865 (100%)	3833 (100%)	
Bactérias	4954 (86,94%)	1663 (89,17%)	3291 (85,86%)	0,001
Fungos	744 (13,06%)	202 (10,83%)	542 (14,14%)	
Tipo de resistência bacteriana	4954 (100%)	1663 (100%)	3291 (100%)	
Sensível	2998 (60,52%)	1026 (61,7%)	1972 (59,92%)	
ERC	1134 (22,89%)	244 (14,67%)	890 (27,04%)	
ESBL	775 (15,64%)	370 (22,25%)	405 (12,31%)	<0,001
MRSA	37 (0,75%)	20 (1,2%)	17 (0,52%)	
VRE	10 (0,2%)	3 (0,18%)	7 (0,21%)	

Fonte: elaborado pelo autor.

Avaliando a resistência antimicrobiana, foram analisadas apenas culturas com crescimento bacteriano, pois não foram realizados antifungograma para verificar sensibilidade. No geral, resultou-se em 60,52% (2.998) das culturas bacterianas com sensibilidade enquanto 22,89% (1.134) se mostraram bactérias tipo ERC; 15,64% (775) do tipo ESBL; 0,75% (37) foram do tipo MRSA e 0,20% (10) do tipo VRE. Salientando que são culturas entregues no período do estudo de 2018 a 2021. Quando se compararam os dois períodos, conforme Tabela 2, verificou-se que anterior à pandemia, o perfil das culturas bacterianas (1.663) foi de: 61,70% (1.026) de culturas sensíveis; 22,25% (370) de ESBL; 14,67% (244) de ERC; 1,2% (20) de MRSA e 0,18% (3) do tipo VRE. Analisando o perfil das 3.291 culturas no período da pandemia, observa-se que: 59,92% (1.972) das culturas possuíam sensibilidade antimicrobiana; 27,04% (890) foram classificadas como ERC; 12,31% (405) agrupadas como ESBL; 0,52% (17) categorizadas de MRSA e 0,21% (7) classificadas como VRE. Houve uma redução de culturas com sensibilidade durante a pandemia, um crescimento de bactérias do tipo ERC e VRE, essa diferença demonstrou significância estatística conforme teste qui-quadrado de Pearson (p-valor < 0,001).

Para analisar as espécies mais prevalentes nos pacientes acompanhados, foram descritas por gênero e divididas por tipo de microrganismo: Fungos, Bactérias gram positivas e Bactérias gram negativas conforme a Tabela 3.

Tabela 3 - Perfil de microrganismos isolados das culturas de pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021 – continua.

Variáveis	Geral	2018-2019	2020-2021	p
	Total / N (%)	Total / N (%)	Total / N (%)	
Fungos	726 (100%)	198 (100%)	528 (100%)	0,026
<i>Candida albicans</i>	320 (44,07%)	74 (37,37%)	246 (46,59%)	
<i>Candida não albicans</i>	406 (55,93%)	124 (62,62%)	282 (53,41%)	
Bactéria gram positiva	1429 (100%)	278 (100%)	1151 (100%)	<0,001
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	1076 (75,3%)	133 (47,84%)	943 (81,93%)	
<i>Enterococcus</i>	173 (12,11%)	57 (20,50%)	116 (10,07%)	
<i>Staphylococcus coagulase positiva</i>	142 (9,94%)	68 (24,46%)	74 (6,43%)	
<i>Streptococcus.</i>	38 (2,65%)	20 (7,2%)	18 (1,57%)	

Tabela 3 - Perfil de microrganismos isolados das culturas de pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021 – conclusão.

Variáveis	Geral	2018-2019	2020-2021	p
	Total / N (%)	Total / N (%)	Total / N (%)	
Bactéria gram negativa	2793 (100%)	1097 (100%)	1696 (100%)	
<i>Pseudomonas</i> .	970 (34,73%)	404 (36,83%)	566 (33,37%)	<0,001
<i>Klebsiella</i>	914 (32,72%)	340 (31,00%)	574 (33,84%)	
<i>Escherichia</i>	495 (17,72%)	290 (26,43%)	205 (12,09%)	
<i>Acinetobacter</i>	414 (14,83%)	63 (5,74%)	351 (20,7%)	

Fonte: elaborado pelo autor.

Avaliando as 1.456 culturas com crescimento de bactérias gram positivas, 98% (1.429) foram dos gêneros *Staphylococcus coagulase negativa* (74%); *Enterococcus* (12%); *Staphylococcus coagulase positiva* (10%) e *Streptococcus* (3%). Quando analisado no período da pandemia, tinha-se que 47,84% (133) foram de *Staphylococcus coagulase negativa*; 20,50% (57) de *Enterococcus*; 24,46% (68) de *Staphylococcus coagulase positiva* e 7,20% (20) de *Streptococcus*. Durante a pandemia foi constatado, 81,93% (943) de *Staphylococcus coagulase negativa*; 10,07% (116) de *Enterococcus*; 6,43% (74) *Staphylococcus coagulase positiva* e 1,57% (18) de *Streptococcus*. A Tabela 3 descreve o crescimento dessas principais bactérias nos dois períodos e foi mensurado um aumento expressivo da frequência de *Staphylococcus coagulase negativa*. A diferença no perfil dessas bactérias nos dois períodos foi estatisticamente significativa após teste qui-quadrado de Pearson ( $p < 0,001$ ). Vale adicionar que esse grupo de bactérias *Staphylococcus coagulase negativa* com crescimento destacado na pandemia (943) foram representadas, principalmente, por 39,87% (376) de *Staphylococcus epidermidis*; 27,89% (263) de *Staphylococcus haemolyticus*; 17,29% (163) *Staphylococcus hominis* e 6,15% (58) de *Staphylococcus capitis*.

Analisando o crescimento de bactérias gram negativas, do total de 3.498 isolados foram descritos 80% (2.793) na Tabela 3. Esses representavam as bactérias de maior importância clínica: *Pseudomonas* (34,73%); *Klebsiella* (32,72%); *Escherichia* (17,72%) e *Acinetobacter* (14,83%). A tabela descreve a comparação entre os dois períodos e pode-se perceber o aumento de isolados de bactérias dos gêneros *Klebsiella* e *Acinetobacter*. Anteriormente à pandemia, das 1.097 culturas com crescimento de bactérias gram negativas, *Klebsiella* representava 31% (340) e durante a pandemia, das 1.696 culturas esse microrganismo passou a representar 33,84% (574). Já o gênero *Acinetobacter* representava 5,74% (63) das 1.097 culturas entregues

anteriormente à pandemia com crescimento de gram negativo passando para 20,70% (351) das 1.696 culturas. Essas diferenças entre as bactérias gram negativas foram estatisticamente significativas de acordo com o teste qui-quadrado de Pearson ( $p < 0,001$ ).

Avaliando os principais perfis de resistência e seus microrganismos expressores, anterior à pandemia foram isoladas 244 bactérias do tipo ERC, dessas 40,57% (99) foram dos gêneros *Klebsiella*; 37,30% (91) *Pseudomonas* e 11,89% (29) foram *Acinetobacter*. Durante a pandemia, das 890 bactérias do tipo ERC, 35,96% (320) foram do gênero *Klebsiella*; 31,24% (278) foram de *Acinetobacter* e 24,16% (215) de *Pseudomonas*.

Analisando o perfil das bactérias do tipo ESBL, anterior à pandemia foram isoladas 370 dos quais 31,89% (118) eram do gênero *Escherichia*; 29,73% (110) *Klebsiella* e 22,97% (85) *Pseudomonas*. Durante a pandemia foram isolados 405 com perfil de ESBL em que 44,44% (180) eram *Pseudomonas*; 24,20% (98) *Klebsiella* e 20,74% (84) *Escherichia*.

Foi observado que anterior à pandemia 330 culturas tiveram crescimento de *Klebsiella pneumoniae*. e dessas 29,09% (96) eram do tipo ERC, ou seja, resistentes aos carbapenêmicos. Durante a pandemia, esse número foi para 54,64%, ou seja, das 549 culturas com isolamento de *Klebsiella pneumoniae*, 300 apresentaram resistência aos carbapenêmicos. Quando avaliamos *Acinetobacter baumannii*, anterior à pandemia das 57 culturas com isolamento dessa bactéria, 50,88% (29) possuíam resistência aos carbapenêmicos. Durante a pandemia essa resistência foi para 79,83%, sendo isolados 277 resistentes aos carbapenêmicos dentro das 347 culturas com crescimento desse microrganismo.

Por fim, avaliando as 744 culturas com isolados fúngicos, tem-se que 98% (726) foram do gênero *Candida albicans* e *Candida* não *albicans*. Quando se compara entre os dois períodos houve um crescimento de *Candida albicans* de 37,37% (74) anterior à pandemia para 46,59% (246) durante a pandemia conforme Tabela 3. Essa diferença foi estatisticamente significativa de acordo com teste qui-quadrado de Pearson com p-valor  $p = 0,026$ . Anterior à pandemia, dentre as *Candidas* não *albicans*, 41,13% (51) foram de *Candida tropicalis*; 30,65% (38) de *Candida glabrata* e 21,77% (27) *Candida parapsilosis*. Durante a pandemia o perfil se manteve onde 42,55% (120) foram de *Candida tropicalis*; 30,85% (87) de *Candida glabrata* e 18,09% (51) de *Candida parapsilosis*.

#### 5.4. Dados das antibioticoterapias acompanhadas no período anterior e durante a pandemia da COVID-19

Antes de iniciar a sessão é importante ressaltar que o perfil de utilização foi trabalhado com número de tratamentos já elucidado na metodologia. Portanto o perfil de uso foi mensurado por tratamento instituído para cada paciente, então se o paciente utilizou três antibióticos, cada um é contado como um tratamento e assim por diante.

Durante o período do estudo, foram acompanhadas 28.859 terapias antimicrobianas, dessas 25,67% (7.408) foram prescritas no período anterior à pandemia e 74,33% (21.451) prescritos durante a pandemia. Dos ATM acompanhados, 12,56% (3.626) foram utilizadas no ano de 2018; 13,11% (3.782) utilizados em 2019; 32,17% (9.284) representam aqueles prescritos em 2020 e 42,16% (12.167) foram de antimicrobianos administrados em 2021.

Quando avaliamos os medicamentos classificados como reserva e não reserva (conforme lista do Apêndice A), foi observado que em 2018 34,06% (1.235) da antibioticoterapia foi de reserva terapêutica; enquanto em 2019 representou 35,70% (1.350) dos tratamentos; em 2020 30,09% (2.794) dos ATM utilizados foram de reserva passando para 40,15% (4.885) em 2021. No período anterior à pandemia, dos 7.408 antimicrobianos 34,89% (2.585) foram de reserva terapêutica enquanto durante a pandemia dos 21.451 ATM prescritos, 35,79% (7.679) foram de reserva. Essa diferença entre os dois períodos não possuiu significância estatística a partir do teste qui-quadrado de Pearson ( $p=0,1615$ ). Esses dados são descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Perfil da quantidade de antimicrobianos de reserva e não reserva terapêutica utilizados pelos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021 – continua.

Variáveis	ATM Reserva	ATM Não Reserva	ATM total
	N (%)	N (%)	N (%)
Número de Antimicrobianos			
Totais	10264 (35,57%)	18595 (64,43%)	28859 (100%)
Período			
2018-2019	2585 (34,89%)	4823 (65,1%)	7408 (100%)
2020-2021	7679 (35,79%)	13772 (64,2%)	21451 (100%)

Tabela 4 - Perfil da quantidade de antimicrobianos de reserva e não reserva terapêutica utilizados pelos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021 – conclusão.

Variáveis	ATM Reserva	ATM Não Reserva	ATM total
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Ano</b>			
2018	1235 (34,06%)	2391 (65,94%)	3626 (100%)
2019	1350 (35,70%)	2432 (64,30%)	3782 (100%)
2020	2794 (30,09%)	6490 (69,91%)	9284 (100%)
2021	4885 (40,15%)	7282 (59,85%)	12167 (100%)

Fonte: elaborado pelo autor.

Quando mensuramos o local de prescrição dos tratamentos acompanhados, de todos os 28.859 tratamentos, 60,63% (17.497) foram prescritos nas enfermarias e 39,37% (11.362) prescritos nas UTI. No período anterior à pandemia, dos 7.408 ATM 80,09% (7.408) foram utilizados nas enfermarias e 19,91% (1475) nas UTI, enquanto durante a pandemia, das 21.451 terapias, 53,91% (11.564) foram prescritas nas enfermarias e 46,09% (9.887) nas UTI. Essa diferença foi estatisticamente significativa pelo teste qui-quadrado de Pearson ( $p < 0,001$ ).

#### **5.4.1. Perfil de utilização de antimicrobianos nas enfermarias do hospital acompanhado**

Avaliando separadamente o perfil prescritivo dos antimicrobianos nas unidades do hospital, foram acompanhados 17.497 tratamentos com ATM prescritos nas enfermarias. Desses tratamentos, 33,91% (5.933) foram prescritos no período anterior à pandemia e 66,09% (11.564) durante a pandemia. Detalhando por ano, tem-se que 16,99% (2.973) foram usados no ano de 2018; 16,92% (2.960) em 2019; 34,64% (6.061) em 2020 e em 2021 foram consumidos 31,45% (5.503) dos antimicrobianos acompanhados pelo PGA e que entraram no presente estudo.

Avaliando a média de ATM por paciente, foi observado que anterior à pandemia a média era de 2,9 ATM utilizados por paciente e durante a pandemia a média foi de 2,4 ATM por paciente. Quando detalhamos por ano, tem-se que a média de ATM utilizado por paciente em 2018 foi de 2,8; em 2019 foi de 2,8; 2,92 em 2020 e em 2021 foi de 1,92 conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição do número de antimicrobianos, de pacientes e a média de antimicrobianos por paciente utilizados nas enfermarias. HU, 2018-2021.

Variáveis	Número de ATM	Número de Pacientes	Média de ATM por Paciente
<b>Período</b>			
2018-2019	5933	2023	2,9
2020-2021	11564	4807	2,4
<b>Ano</b>			
2018	2973	1078	2,8
2019	2960	1046	2,8
2020	6061	2075	2,9
2021	5503	2859	1,9

Fonte: elaborado pelo autor.

Nas enfermarias, 82,21% (14.385) dos ATM utilizados foram das classes: cefalosporinas de 3ª geração (20,71%; 3.624); beta lactâmicos + inibidores de beta lactamase (16,37%; 2.864); carbapenêmicos (10,18%; 1.781); quinolona (10,09%; 1.765); macrolídeos (8,99%; 1.573); glicopeptídeos (8,20%; 1.435); triazólicos de 1ª geração (3,97%; 694), derivados imidazólicos (3,71%; 649) entre outros conforme Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição das classes de antimicrobianos mais prescritas nas enfermarias dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021 – continua.

Classes farmacológicas	Total	%
Cefalosporinas de 3ª geração	3624	20,71%
Beta lactâmicos + inibidor de beta lactamase	2864	16,37%
Carbapenêmicos	1781	10,18%
Quinolona	1765	10,09%
Macrolídeos	1573	8,99%
Glicopeptídeos	1435	8,20%
Triazólicos de 1ª geração	694	3,97%
Derivados imidazólicos	649	3,71%
Lincosamidas	562	3,21%
Aminoglicosídeos	288	1,65%

Tabela 6 - Distribuição das classes de antimicrobianos mais prescritas nas enfermarias dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021 – conclusão.

Classes farmacológicas	Total	%
Polimixinas	286	1,63%
Cefalosporinas de 4ª geração	267	1,53%
Inibidores de polimerase viral	266	1,52%
Outras classes	1443	8,25%
<b>Total</b>	<b>17497</b>	<b>100%</b>

Fonte: elaborado pelo autor.

Para avaliarmos se houve mudança na utilização de antimicrobianos, ao longo do período estudado, foram separados os ATM por princípio ativo mais prescritos e verificado sua prescrição ao longo de 2018 a 2021. Os ATM mais prescritos nesse período foram: ceftriaxona sódica (20,44%; 3.577); piperacilina + tazobactam (15,64%; 2.737); meropenem (8,77%; 1.534); azitromicina (6,71%; 1.174); cloridrato de ciprofloxacino (5,40%; 945); cloridrato de vancomicina (4,14%; 724); teicoplanina (4,06%; 711); fluconazol (3,79%; 664); metronidazol (3,43%; 601); clindamicina (3,21%; 562); levofloxacino (3,12%; 546) e claritromicina (2,28%; 399) conforme a Tabela 7. Esses ATM representaram 81,01% (14.174) dos ATM utilizados nas enfermarias.

Tabela 7 - Distribuição dos antimicrobianos prescritos aos pacientes acompanhados pelo PGA nas enfermarias. HU, 2018-2021 – continua.

ATM por princípio ativo	Total	%
Ceftriaxona sódica	3577	20,44%
Piperacilina + tazobactam	2737	15,64%
Meropenem	1534	8,77%
Azitromicina	1174	6,71%
Cloridrato de ciprofloxacino	945	5,40%
Cloridrato de vancomicina	724	4,14%
Teicoplanina	711	4,06%
Fluconazol	664	3,79%
Metronidazol	601	3,43%

Tabela 7 - Distribuição dos antimicrobianos prescritos aos pacientes acompanhados pelo PGA nas enfermarias. HU, 2018-2021 – continua.

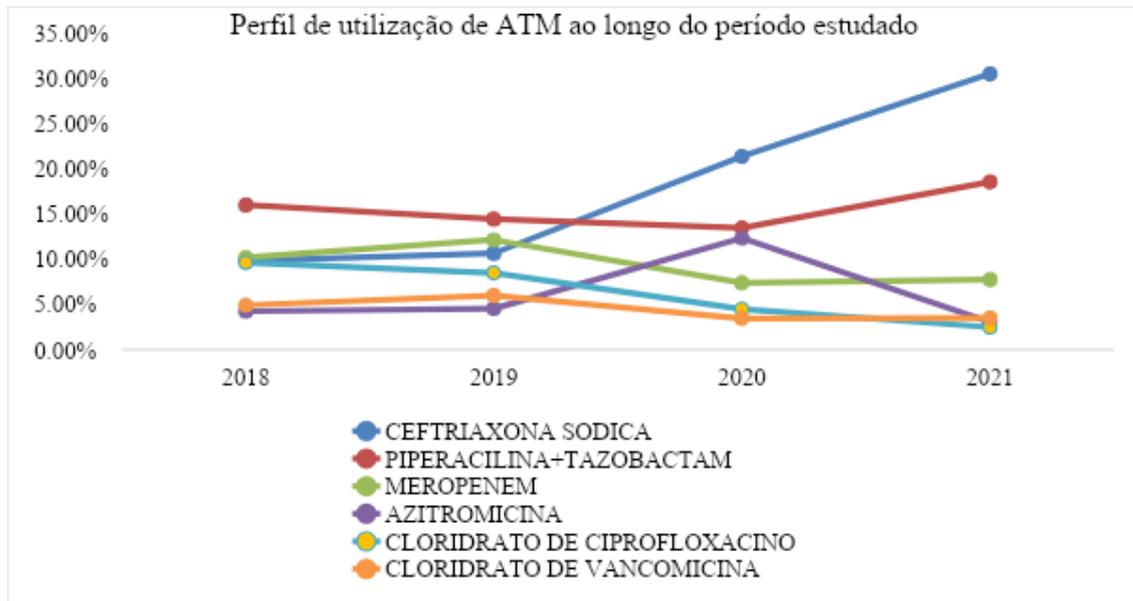
ATM por princípio ativo	Total	%
Clindamicina	562	3,21%
Levofloxacino	546	3,12%
Claritromicina	399	2,28%
Outros	3323	18,99%
<b>Total</b>	<b>17497</b>	<b>100%</b>

Fonte: elaborado pelo autor.

Desses antimicrobianos, o Gráfico 1 demonstra o perfil de utilização dos seis ATM mais prescritos a cada ano do estudo. Os ATM mais prescritos representaram 61,10% (10.691) de todos esses medicamentos utilizados no período, separando por ano, tem-se que:

- Ceftriaxona sódica: representou 9,82% (292) dos ATM utilizados em 2018; 10,64% (315) em 2019; 21,35% (1.294) em 2020 e 30,46% (1.676) em 2021.
- Piperacilina + tazobactam: representou 15,98% (475) em 2018; 14,43% (427) em 2019; 13,45% (815) em 2020 e 18,54% (1.020) em 2021.
- Meropenem: representou 10,19% (303) em 2018; 12,13% (359) em 2019; 7,38% (447) em 2020 e 7,72% (425) em 2021.
- Azitromicina: representou 4,24% (126) em 2018; 4,53% (134) em 2019; 12,32% (747) em 2020 e 3,03% (167) em 2021.
- Cloridrato de ciprofloxacino: representou 9,62% (286) em 2018; 8,48% (251) em 2019; 4,49% (272) em 2020 e 2,47% (136) em 2021.
- Cloridrato de vancomicina: representou 4,91% (146) em 2018; 5,98% (177) em 2019; 3,45% (209) em 2020 e 3,49% (192) em 2021.

Gráfico 1 - Perfil de utilização dos seis antimicrobianos mais utilizados nas enfermarias durante a internação dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021.



Fonte: elaborado pelo autor.

Importante salientar que o percentual calculado é baseado no total de ATM utilizado em cada ano, ou seja, a ceftriaxona representou 9,82% dos antimicrobianos prescritos no ano de 2018 e em 2019 ela representou 10,64% de todos os antimicrobianos prescritos naquele ano. Dessa maneira é possível avaliar como o perfil de utilização de cada antimicrobiano mudou, ou não, durante o período estudado retirando o viés de números absolutos. Adiciona-se que no período da pandemia o número absoluto de antimicrobianos foi bem superior ao período anterior e, portanto, não é interessante fazer comparações com números absolutos.

O antimicrobiano ceftazidima + avibactam não ficou entre os mais prescritos, porém é um ATM novo e de reserva terapêutica importante. Esse ATM teve 78 esquemas terapêuticos, desses 8,97% (07) foram anteriores a pandemia e 91,03% (71) foram utilizados durante a pandemia. No período da pandemia, 60,56% (43) dos esquemas com esse medicamento foram no ano de 2021.

Em virtude de os triazólicos de 1ª geração serem uma classe entre as dez mais prescritas, adiciono o perfil de utilização do fluconazol para discussão: representou 4,24% (126) em 2018; 4,39% (130) em 2019; 3,89% (236) em 2020 e 3,13% (172) em 2021.

#### 5.4.2. Perfil de utilização de antimicrobianos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do hospital acompanhado

Foram acompanhados 11.362 de antimicrobianos nas UTI, dos quais 12,98% (1.475) foram prescritos no período anterior à pandemia e 87,02% (9.887) durante a pandemia. Desses ATM, 5,75% (653) foram utilizadas no ano de 2018; 7,23% (822) em 2019; 28,37% (3.223) em 2020 e, a maioria dos ATM acompanhados foram utilizados em 2021 representando 58,65% (6.664).

Quando se avalia a média de antimicrobianos por paciente, anterior à pandemia a média foi de 2,9 ATM e durante a pandemia a média foi de 4,7 ATM por paciente. Quando delineamos por ano, tem-se que a média de ATM utilizado por paciente em 2018 foi de 2,6; em 2019 foi de 3,1; 4,0 em 2020 e em 2021 foi de 4,9 ATM conforme Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição do número de antimicrobianos, de pacientes e a média de antimicrobianos por paciente utilizados nas UTI. HU, 2018-2021.

Variáveis	Número de ATM	Número de Pacientes	Média de ATM por Paciente
<b>Período</b>			
2018-2019	1475	504	2,9
2020-2021	9887	2114	4,7
<b>Ano</b>			
2018	653	252	2,6
2019	822	262	3,1
2020	3223	806	4,0
2021	6664	1360	4,9

Fonte: elaborado pelo autor.

Nessas unidades de terapia intensiva foram verificadas que 81,24% (9.231) dos tratamentos foram das seguintes classes: carbapenêmicos (15,68% ;1.781); glicopeptídeos (14,03%; 1.594); beta lactâmicos + inibidores de beta lactamase (13,79%; 1.567); polimixinas (7,32%; 832); aminoglicosídeos (7,17%; 815); cefalosporinas de 3ª geração (6,72%; 764); quinolona (6,50%; 738); triazólicos de 1ª geração (5,10%; 579), oxazolidinonas (4,94%; 561) e outras classes conforme Tabela 9.

Tabela 9 - Distribuição das classes de antimicrobianos mais prescritas nas UTI dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021.

Classes farmacológicas	Total	%
Carbapenêmicos	1781	15,68%
Glicopeptídeos	1594	14,03%
Beta lactâmicos + inibidor de beta lactamase	1567	13,79%
Polimixinas	832	7,32%
Aminoglicosídeos	815	7,17%
Cefalosporinas de 3ª geração	764	6,72%
Quinolona	738	6,50%
Triazólicos de 1ª geração	579	5,10%
Oxazolidinonas	561	4,94%
Equinocandinas	498	4,38%
Macrolídeos	456	4,01%
Cefalosporinas de espectro estendido	264	2,32%
Outras classes	913	8,04%
Total	11362	100%

Fonte: elaborado pelo autor.

Os antimicrobianos mais prescritos, durante o período, representando 81,26% (9.233) foram: meropenem (15,28%; 1.737); piperacilina + tazobactam (13,04%; 1.482); cloridrato de vancomicina (7,46%; 848); sulfato de polimixina b (6,93%; 787); ceftriaxona sódica (6,67%; 758); teicoplanina (6,57%; 746); levofloxacino (5,27%; 599); linezolidina (4,94%; 561); fluconazol (4,88%; 554); sulfato de amicacina (4,19%; 476); micafungina sódica (3,05%; 346), sulfato de gentamicina (2,98%; 339) e outros conforme demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição dos antimicrobianos prescritos aos pacientes acompanhados pelo PGA nas UTI. HU, 2018-2021 – continua.

ATM por princípio ativo	Total	%
Meropenem	1737	15,29%
Piperacilina + tazobactam	1482	13,04%
Cloridrato de vancomicina	848	7,46%
Sulfato de polimixina B	787	6,93%

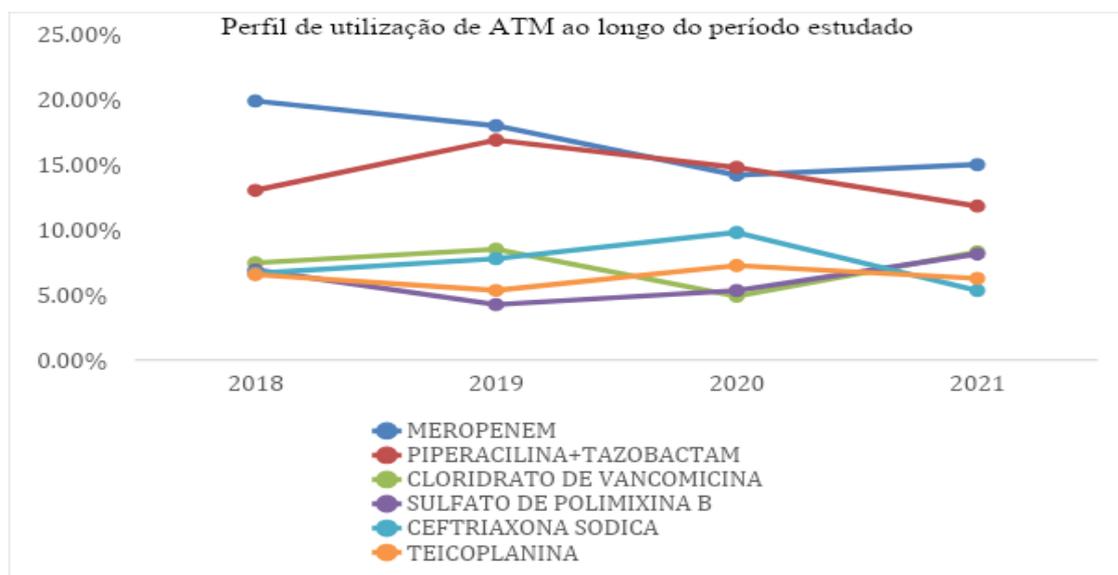
Tabela 10 - Distribuição dos antimicrobianos prescritos aos pacientes acompanhados pelo PGA nas UTI. HU, 2018-2021 – conclusão.

ATM por princípio ativo	Total	%
Ceftriaxona sódica	758	6,67%
Teicoplanina	746	6,57%
Levofloxacino	599	5,27%
Linezolida	561	4,94%
Fluconazol	554	4,88%
Sulfato de amicacina	476	4,19%
Micafungina sódica	346	3,05%
Sulfato de gentamicina	339	2,98%
Outros	2129	18,74%
Total	11362	100%

Fonte: elaborado pelo autor.

Avaliando a utilização dos seis primeiros ATM mais prescritos por ano, pode-se perceber mudanças sutis de prescrição, salientando que o percentual é de acordo com os ATM prescritos em cada ano. O Gráfico 2 ilustra o perfil desses seis ATM mais prescritos que representaram 55,96% (6.358) dos medicamentos acompanhados.

Gráfico 2 - Perfil de utilização dos seis antimicrobianos mais utilizados nas UTI durante a internação dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021.



Fonte: elaborado pelo autor.

O gráfico acima ilustra o perfil dos principais tratamentos conforme descritos abaixo por ordem crescente dos mais utilizados:

- Meropenem: representou 19,91% (130) dos ATM utilizados em 2018; 18,00% (148) em 2019; 14,21% (458) em 2020 e 15,02% (1.001) em 2021.
- Piperacilina + tazobactam: representou 13,04% (78) em 2018; 16,91% (139) em 2019; 14,80% (477) em 2020 e 11,82% (788) em 2021.
- Cloridrato de vancomicina: 7,46% (66) em 2018; 8,52% (70) em 2019; 4,90% (158) em 2020 e 8,31% (554) em 2021.
- Sulfato de polimixina B: 6,93% (37) em 2018; 4,26% (35) em 2019; 5,34% (172) em 2020; 8,15% (543) em 2021.
- Ceftriaxona sódica: 6,67% (22) em 2018; 7,79% (64) em 2019; 9,80% (316) em 2020 e 5,34% (356) em 2021.
- Teicoplanina: 6,57% (50) em 2018; 5,35% (44) em 2019; 7,26% (234) em 2020 e 6,27% (418) em 2021.

O antimicrobiano ceftazidima + avibactam não ficou entre os mais prescritos e teve 246 esquemas terapêuticos, desses 0,81%(02) foram anteriores a pandemia e 99,19% (244) foram utilizados durante a pandemia. No período da pandemia, 80,74% (197) dos esquemas com esse medicamento foram no ano de 2021.

### **5.5. Dados das intervenções farmacêuticas (IF) realizadas anterior e durante a pandemia da COVID-19**

O último tópico a ser avaliado são as estratégias de otimização dos tratamentos através do PGA nomeadas como intervenções farmacêuticas (IF). Importante salientar que foram avaliadas algumas das estratégias do programa como descritas no Quadro 2 e na metodologia. Durante os anos acompanhados, foram sugeridas 7.422 intervenções, dessas 62,75% (4.672) foram aceitas, ou seja, o médico assistente aceitou a recomendação do farmacêutico ou o próprio médico realizou alguma das estratégias citadas no Quadro 2.

Das intervenções sugeridas durante o período de 2018 a 2021, 93% (.6.902) foram de redução de tempo de tratamento; 4,63% (344) foram de terapia sequencial oral; 1,52% (113) foram de descalonamento e 0,85% (63) foram de estratégias de mudança entre classes. Antes da pandemia da COVID-19, foram sugeridas 3.302 intervenções e 69,23% foi aceita (2.286) e durante a pandemia foram sugeridas 4.120 e 57,91% (2.386) tiveram adesão, essa diferença na

aceitabilidade foi estatisticamente significativa a partir do teste qui-quadrado de Pearson ( $p < 0,001$ ).

Anterior a pandemia, seguindo a ordem das estratégias mais sugeridas nesse período, a estratégia de redução de tempo foi a mais sinalizada e a mais aceita, no total foram 2.976 sugeridas e 73,49% (2.187) aceitas; em segundo lugar ficou a estratégia de terapia sequencial oral com 239 sinalizações e 27,20% (65) aceitas; em terceiro foram os descalonamentos com 67 recomendados e 43,28% (29) realizados e, por último, foram indicadas 20 mudanças entre classes de ATM e 25,00% (05) realizadas conforme descrito na Tabela 11.

Seguindo a mesma ordem do parágrafo anterior, durante a pandemia a redução de tempo de tratamento foi a mais sinalizadas totalizando 3.926 sugestões e 57,92% (2.274) aceitas; seguida da terapia sequencial oral com 105 indicações e 54,29% (57) realizadas; em terceiro lugar foram os descalonamentos com 46 sugestões e 67,39% (31) concretizadas e por último foram recomendadas 43 mudanças entre classes de ATM e dessas 55,81% (24) foram realizadas. Essa última estratégia tem-se que das vinte e quatro sugestões realizadas, vinte e uma foram referentes à troca de teicoplanina para a vancomicina, dessas dezenove foram feitas em 2021.

Tabela 11 - Distribuição das intervenções farmacêuticas (IF) sugeridas às terapias antimicrobianas dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021 – continua.

Tipos de Intervenção	2018-2019			2020-2021		
	IF Aceitas (N/%)	IF Não Aceitas (N/%)	Total de IF (N/%)	IF Aceitas (N/%)	IF Não Aceitas (N/%)	Total de IF (N/%)
Total de IF no período	2286 (69,23%)	1016 (30,77%)	3302 (100,00%)	2386 (57,91%)	1734 (42,09%)	4120 (100,00%)
Redução de tempo de tratamento	2187 (73,49%)	789 (26,51%)	2976 (100,00%)	2274 (57,92%)	1652 (42,08%)	3926 (100,00%)

Tabela 11 - Distribuição das intervenções farmacêuticas (IF) sugeridas às terapias antimicrobianas dos pacientes acompanhados pelo PGA. HU, 2018-2021 – conclusão.

Tipos de Intervenção	2018-2019			2020-2021		
	IF Aceitas (N/%)	IF Não Aceitas (N/%)	Total de IF (N/%)	IF Aceitas (N/%)	IF Não Aceitas (N/%)	Total de IF (N/%)
Terapia Sequencial Oral	65 (27,20%)	174 (72,80%)	239 (100,00%)	57 (54,29%)	48 (45,71%)	105 (100,00%)
Descalonamento	29 (43,28%)	38 (56,72%)	67 (100,00%)	31 (67,39%)	15 (32,61%)	46 (100,00%)
Mudança entre classes de ATM	05 (25,00%)	15 (75,00%)	20 (100,00%)	24 (55,81%)	19 (44,19%)	43 (100,00%)

Fonte: elaborado pelo autor.

É interessante acrescentar que em 2020 foram incluídos no protocolo da ASSFAR as sugestões de otimização de exposição e ajuste de dose, essas intervenções já eram realizadas pela farmácia clínica do hospital nas visitas multidisciplinares, porém ainda não tinham sido agregadas ao PGA formalmente. Em 2020 essas sugestões foram estruturadas, padronizadas e formalizadas resultando em 410 sugestões e 83,17% (341) realizadas. Em 2021 foram identificadas 377 dessas intervenções das quais 85,41% (322) foram efetivadas.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1. Mudanças assistenciais e estruturais nos setores relacionados ao PGA e que impactaram em seu acompanhamento

As mudanças no setor da ASSFAR acabaram por prejudicar o PGA nos outros hospitais conveniados, visto que ficaram sem acompanhamento ao longo de 2020 e em diversos momentos em 2021. Além disso, foi sentida a pressão das atividades e, claro, da pandemia nos profissionais. Foi um período em que todos da operadora de saúde tiveram que se ajudar e se empenhar para tentar reduzir o impacto da alta demanda e os adoecimentos entre funcionários. Os farmacêuticos e estagiários precisaram agregar atividades e elencar as prioridades impactando no programa de antimicrobianos.

O Hospital da Unimed trabalhou para que todos os pacientes atendidos pelo plano de saúde possuíssem assistência no período tão difícil que todo o mundo estava enfrentando. O objetivo do hospital era aumentar leitos de forma segura e o hospital de campanha foi uma estratégia utilizada depois que se esgotaram as possibilidades de atendimentos dentro do hospital e se tornou referência na cidade pela agilidade que conseguiram estruturar. Dzivielevski e colaboradores, relataram a experiência na estruturação de um hospital de campanha na pandemia da COVID-19 em uma microrregião do sul de Minas Gerais. Em seu relato, o hospital foi estruturado em 12 leitos de enfermaria e 10 leitos de UTI para atender apenas os pacientes confirmados para a COVID-19 e descreveu a importância da capacitação para implementar os protocolos de biossegurança (Dzivielevski et al., 2021). No HU, o hospital de campanha foi estruturado em março de 2020, em tempo recorde, com capacidade de atendimento simultâneo para 44 pacientes, apenas para internação de pacientes com COVID-19 em unidade aberta (Unimed, 2020).

A contratação de equipes assistenciais extras, em um momento tão atribulado, também foi um desafio para algumas atividades já implementadas do hospital, e ainda mais para o PGA. Essas mudanças juntamente com a falta de visita multidisciplinar e reuniões do PGA prejudicaram o funcionamento do programa diretamente, dado que vários setores estavam interligados ao programa e a falta de *feedbacks* e ajustes prejudicaram sua efetividade. Durante os picos da pandemia, foi sentido pelos profissionais que o programa estava funcionando mais como um acompanhamento e menos como otimizador de tratamento com realizações de intervenções para melhoria dos tratamentos.

## 6.2. Aspectos demográficos antes e durante a pandemia da COVID-19

A maioria das internações acompanhadas durante o período do estudo foram durante os anos de pandemia da COVID-19. Esse resultado tão impactante está diretamente relacionado ao consumo de antimicrobianos, em virtude do momento em que se tinha receio de infecção bacteriana associada à COVID-19 e iniciava-se empiricamente o ATM. Em uma revisão sistemática de artigos publicados entre janeiro de 2020 e junho de 2021 foi avaliado a prevalência de coinfeção bacteriana e prescrição de antibióticos em pacientes com COVID-19. Nesse estudo encontrou-se que a prevalência de coinfeção foi de 5,62% (IC 95% 2,26–10,31) e a utilização de ATM em pacientes com COVID-19 foi de 61,77% (IC 50,95–70,90), prevalência baixa de infecção e elevada de utilização desses medicamentos (Alshaiikh et al., 2022). Em artigo de caso e controle de pacientes com COVID-19 moderada a grave, o objetivo do estudo foi de identificar os fatores de risco para a ocorrência de infecções bacterianas. Nesse estudo, os controles foram definidos como pacientes com doença moderada ou grave, mas que não desenvolveram infecção bacteriana confirmada ao longo da admissão e notou-se que 64% utilizaram antimicrobianos mesmo na ausência de infecção secundária ou coinfeção (Nasir; Rehman; Omair, 2021).

Avaliando o sexo dos pacientes, a mudança desse perfil ocorreu logo no início da pandemia. Anterior ao evento havia a predominância de pacientes do sexo feminino e durante a pandemia houve a mudança para uma maior frequência de acompanhamento de pacientes do sexo masculino. Silva, et al. (2022) estudaram o perfil de pacientes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021 em dois hospitais do Vale do Paranhana (Rio Grande do Sul) e encontraram também a prevalência de pacientes do sexo masculino. Nesse estudo, eles avaliaram a mudança do perfil e não acharam mudança entre o sexo nos dois anos de pandemia. Em uma revisão integrativa para avaliar essa vulnerabilidade do homem à morbimortalidade pela COVID-19, observou-se dentre os estudos, alguns fatores explicativos: maior exposição ocupacional desse gênero para o provimento familiar; estilo de vida não saudável (pacientes etilistas e tabagistas); negligência dos cuidados preventivos; não cumprimento das medidas de distanciamento social. Além desses fatores, a minimização da doença na época assim como a falta de procura aos serviços de saúde também refletem nesses perfil (Soares et al., 2021, p. 20).

A mudança da faixa etária dos pacientes internados antes e durante a pandemia foi mais visível no ano de 2021 quando houve uma significativa mudança para a faixa etária de 19 a 59 anos. Diferentemente do ano de 2020 em que a faixa etária predominante foi a de 60 a 80 anos em consonância com os anos anteriores à pandemia. Em um trabalho realizado com dados do

Rio de Janeiro foi demonstrado semelhante mudança de faixa etária na distribuição dos casos hospitalizados de COVID-19, percebendo regressão de casos na faixa acima de 60 anos em 2021. Essa regressão foi explicada, em congruência aos estudos, sobre o efeito da vacinação na população diante da faixa prioritária (Santos et al., 2022). No Ceará, o primeiro lote de vacinas foi entregue em 18 de janeiro de 2021 e distribuído imediatamente entre os municípios. Dessa maneira seguiu-se uma ordem de prioridade com grupos estratificados e organizados até alcançar a população geral. Até junho de 2021 foi programado para vacinar a população de grupos prioritários, de tal modo que os idosos com mais de 75 anos e aqueles institucionalizados estavam completamente vacinados e idosos abaixo dessa idade haviam recebido pelo menos uma dose o que mostrou contribuir para a idade nas internações por COVID-19 (Ceará, 2021a).

A instituição pode ter sentido um tempo de permanência hospitalar superior durante a pandemia do que anterior à doença, isso se deve ao fato que antes ela atendia pacientes com rotatividade maior em atendimento à pacientes de cirurgia eletiva e de perfil clínico diferente. Entretanto para a equipe da ASSFAR, o tempo de internação hospitalar foi sentido como mais breve, pois havia grande rotatividade de pacientes com ATM para inserir no sistema e dar as altas. Dessa maneira, o paciente se internava; fazia esquema de ATM não muito longo e saía, entrando outro em seu lugar. Salienta-se que o PGA acompanhava os pacientes clínicos e o tempo de internação é diferente daquele mensurado pela instituição que avalia a rotatividade de pacientes e tempo de permanência.

A grande maioria dos pacientes foram de alta hospitalar, porém durante a pandemia houve um declínio da alta de 77,32% antes para 72,17% durante a pandemia. Esse declínio pode ser justificado pelo aumento de óbito; aumento das transferências de internação domiciliar e para outros hospitais, visto que houve necessidade de aumentar a disponibilidade de leitos diante da alta demanda. No Estudo de Silva, et al. (2022), houve também concordância de dados com maior desfecho em altas, porém observou-se diferenças nas transferências entre um ano e o outro da pandemia, o que se pode aferir pela procura em aumentar o número de leitos disponíveis no início da pandemia. Importante refletir sobre o percentual de óbitos, nos quais durante a pandemia refletem em pacientes com a COVID-19 em grande maioria sua maioria.

### **6.3. Dados microbiológicos acompanhados anterior e durante a pandemia da COVID-19**

Durante a pandemia a quantidade de culturas coletadas foi bastante expressiva diante do cuidado em tentar identificar uma coinfeção para justificar a utilização de antimicrobianos e

direcionar o tratamento. Sabe-se que infecções secundárias influenciam na morbidade e mortalidade de diversas doenças respiratórias virais (Brundage, 2006).

Nesse estudo pôde-se inferir que apenas 30,98% das culturas, entregues durante a pandemia, foram positivas para algum microrganismo em coerência com o relato da OMS em que a minoria dos pacientes desenvolve coinfeção pulmonar bacteriana (World Health Organization, 2020b). Vale ressaltar que todas as culturas foram de pacientes em uso de antimicrobiano e possivelmente a maioria dos tratamentos foram realizados de forma empírica. Em um estudo realizado no hospital particular do Rio Grande do Norte com pacientes internados no período de 2019 a 2021, visualizou-se uma positividade de 14,14%, bem abaixo do resultado apresentado aqui. No estudo, 85% dos isolados foram bacterianos e 15% fúngico, resultado que se assemelha ao encontrado no hospital estudado (Silva, 2022).

Outro ponto importante são as culturas positivas durante a pandemia, a maioria delas foram de pacientes na UTI corroborando que infecções secundárias à COVID-19 podem estar relacionadas ao paciente mais crítico em cuidados intensivos e em uso de ventilação mecânica no qual há rompimento da barreira das vias aéreas facilitando a invasão de patógenos oportunista, além do uso de antimicrobianos de amplo espectro (Fu et al., 2020). Em outro estudo realizado em hospital com pacientes internados na UTI no período de 2021, a positividade das culturas foi de 36% se aproximando ao encontrado nesse estudo (Sobral, 2023).

As coinfeções tanto bacterianas como fúngicas nos pacientes com COVID-19 podem acarretar agravamento do estado do paciente diante da inflamação sistêmica gerando tempo superior de internação e desfecho desfavorável (Chen et al., 2020). Na pandemia, estudos alertaram para as infecções fúngicas e observou-se que as mais comuns eram a aspergilose invasiva, candidemia e mucormicose principalmente em pacientes com cuidados intensivos por longos períodos (Paraíba, 2021). Nos achados do presente estudo e com as limitações de diagnóstico para doenças fúngicas, foi possível inferir que a maioria dos fungos isolados durante a pandemia foram de culturas coletadas na UTI. A explicação está no fato de que pacientes na UTI estão mais vulneráveis a esses microrganismos devido ao uso de dispositivos invasivos, a exemplo da ventilação mecânica muito utilizada nesse período para pacientes críticos (Gangneux et al., 2020). Além disso, pacientes em uso prolongado de corticoides, imunossupressores e antibioticoterapia também são mais sensíveis a adquirir infecções fúngicas, medicamentos muito utilizados durante a pandemia (Trabulsi; Alterthum, 2015).

Huttner et al. (2020) em seu trabalho “*COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!*” assumiu a dificuldade em diferenciar a COVID-19 de pneumonia bacteriana, ainda mais uma superinfecção bacteriana associada, além disso trata os

antimicrobianos como estratégia para o tratamento empírico de pacientes graves. Entretanto, no texto, os autores enfatizam a utilização moderada e com responsabilidade desses medicamentos devido à importância e ao cuidado com o abastecimento deles para não haver indisponibilidade para aqueles que necessitam; ao aumento da carga de trabalho da enfermagem no geral e com a administração parenteral de antibióticos e às consequências a longo prazo do uso excessivo de antimicrobianos levando ao aumento da morbidade e mortalidade no futuro. O aumento no crescimento de bactérias do tipo ERC pode ter sido uma consequência aferida pelo PGA e pelo hospital do presente estudo, pois antes da pandemia elas representavam 14,67% dos isolamentos e passaram a representar 27,04% do total de culturas com crescimento bacteriano. Importante observar que também houve aumento de crescimento de VRE, foram isolados em três pacientes nos anos pré pandêmicos e foram isolados sete durante a pandemia, microrganismo esse de alta prioridade.

Quando se discute o crescimento das bactérias gram positivas, tem-se que o grupo de *Staphylococcus coagulase negativa* foi mais frequente, seguido do gênero *Enterococcus* e então os *Staphylococcus coagulase positiva* (representada pelo *Staphylococcus aureus*). O crescimento de *Staphylococcus coagulase negativa* pode ser reflexo da contaminação da coleta e por infecção secundária. Em um estudo sobre IRAS os microrganismos mais prevalentes também foram os *Staphylococcus coagulase negativa* seguidos de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (Gomes et al., 2020). No caso de isolamentos desses microrganismos comumente comensais de pele como *Staphylococcus coagulase negativa* se faz necessário avaliar e considerar hemoculturas falso positivas, para isso a ANVISA disponibiliza um documento com critérios de diagnóstico para infecção de corrente sanguínea e orientações de coleta (Brasil, 2017).

Dentre as bactérias mais prevalentes no estudo, aquelas agrupadas na sigla ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*) foram as principais isoladas e são aquelas de maior interesse para OMS diante dos elevados índices de resistência microbiana (Zhu et al., 2014). O aumento expressivo de crescimento do gênero *Acinetobacter* chama a atenção e causa preocupação pela possibilidade de expressar resistência e ocasionar óbitos. Em um estudo na UTI do Hospital Santa Casa da Misericórdia de Ouro Preto, esse crescimento também foi importante passando de oito isolamentos de *Acinetobacter baumannii* em 2019 para dezoito isolados durante a pandemia (Hussar, 2022).

No presente trabalho a resistência aos carbapenêmicos durante a pandemia também foi alarmante principalmente para os isolamentos de amostras com *Acinetobacter baumannii* que

apresentaram 79,83% delas com resistência aos carbapenêmicos. Essa preocupação foi encontrada também em um estudo aplicado em outro hospital privado de Fortaleza onde os autores atribuíram essa alta taxa de resistência à possibilidade de ter sofrido o impacto direto do uso de múltiplos antimicrobianos consecutivos durante a pandemia. Nesse estudo, Mesquita e colaboradores (2022) avaliaram as culturas de 2021 e encontraram 94,7% de resistência do *Acinetobacter baumannii* ao Meropenem; em *Pseudomonas aeruginosa* foi encontrado resistência de 63% ao Meropenem e na *Klebsiella pneumonia* encontrou-se 85,80% de resistência ao mesmo antimicrobiano (Mesquita et al., 2022). Outro estudo com resistência semelhante foi encontrada no hospital Wuhan Union, os pacientes com infecções secundárias à COVID-19 de janeiro a março de 2020 apresentaram uma taxa de isolamento de *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumonia* resistentes aos carbapenêmicos de 91,2 e 75,5%, respectivamente (Li et al., 2020).

Por fim, avaliando o crescimento de fungos é importante salientar a dificuldade de isolamento e diagnóstico de infecções fúngicas, nesse estudo foram utilizados apenas resultados das culturas com crescimento desses microrganismos. Toledo (2022) em sua revisão de literatura de infecções fúngicas em pacientes com COVID-19 mostrou maior frequência em isolado de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata* diferente dos resultados dessa dissertação onde se apresentou as *Candidas* não *albicans* mais presentes representadas pela *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*. As infecções fúngicas são ainda mais complicadas como infecções secundárias às virais possuindo altas taxas de mortalidade (cerca de 19 a 40% dos pacientes com candidíase invasiva) e a ocorrência das mesmas possuem diversos fatores de predisposição sendo necessário correto diagnóstico e tratamento (SEGRELLES-CALVO et al., 2021).

#### **6.4. Dados das antibioticoterapias acompanhadas anterior e durante a pandemia da COVID-19**

Durante o período do estudo, a maior parte dos antimicrobianos foram utilizados durante a pandemia da COVID-19 diante do aumento expressivo de utilização desses medicamentos, seja pelo uso empírico ou por uma pneumonia secundária associada. Na pandemia várias foram as estratégias terapêuticas diante da inexistência de tratamento e vacina preventiva, um exemplo foi a utilização de antibiótico precoce (Matos et al., 2022). No estudo de Wiersinga e colaboradores (2020) de revisão, eles reportaram que a complicação mais comum em 75% dos pacientes com COVID-19 internados era de pneumonia, justificando o uso de antimicrobianos.

Na revisão, os autores citam também as infecções associadas ao tempo de internação prolongada e aos dispositivos invasivos que predisõem infecção nosocomial. Nota-se que em 2021 foi o ano de maior percentual e números absolutos de antimicrobianos acompanhados, isso se deve a:

- a) O hospital era exclusivo para pacientes com COVID-19 e as internações por outras causas foram direcionadas a outros hospitais da cidade;
- b) Ano em que a pandemia possuiu maiores números de pacientes com COVID-19;
- c) Aumento da utilização de antimicrobiano frente a possibilidade de infecção associada;
- d) Havia muitos colaboradores exclusivos no acompanhamento do uso desses medicamentos, ou seja, houve também maior cobertura pelo PGA através do setor da ASSFAR.

De acordo com os boletins epidemiológicos emitidos pela secretaria de saúde do estado do Ceará, em 2020, entre a última semana de abril e o dia 20 de maio ocorreu o pico da pandemia com a maior média (2.571) de casos confirmados da doença em 2020. Neste ano, Fortaleza representava a cidade do estado do Ceará com maior concentração de número de doentes (Ceará, 2020). A situação epidemiológica da doença foi mais agravante no ano de 2021 atingindo 25.270 casos confirmados semanalmente entre abril e junho explicando o crescimento importante no número de ATM utilizados (Ceará, 2021b). A Secretaria Municipal da Saúde (SMS) de Fortaleza emitiu um informe epidemiológico no final de dezembro de 2021 apresentando o cenário epidemiológico e a distribuição espacial e temporal da COVID-19. O informe exibiu que a primeira onda da COVID-19 foi entre os meses de abril e maio de 2020 quando a média móvel semanal ficava acima de 600 casos. Relata que, após uma redução e estabilização, retornou a aumentar em outubro de 2020 ganhando mais força em janeiro de 2021 com a dominância da variante gama. Dessa maneira, Fortaleza teve seu segundo pico iniciado em março de 2021 (média móvel semanal de 1.642 casos confirmados), possuindo quedas e picos nos meses subsequentes com dois picos importantes em abril e maio (Fortaleza, 2021).

Outro dado interessante é a utilização de ATM classificados como de reserva terapêutica, não houve diferença significativa entre os anos anterior e durante a pandemia, porém notou-se um crescimento do uso de ATM de reserva de 2020 para 2021. Esse dado faz refletir se nesse período havia maior gravidade dos doentes e também na influência do aumento da resistência microbiana, em razão dessa resistência mais elevada ter sido evidenciada e discutida na sessão anterior (tópicos 5.3 e 6.3). No estudo de Frangioti e colaboradores (2021),

eles identificaram um aumento no consumo de antimicrobianos como meropenem, polimixina B, tigeciclina e vancomicina em 2021 quando comparado a 2020 no período analisado. Esses achados são equivalentes com os dados dessa dissertação uma vez que esses ATM listados pelos autores estão na lista dos reservas terapêuticos (Apêndice A).

A utilização de ATM entre enfermarias e UTI foi avaliada e concluído um aumento de utilização na UTI durante a pandemia, acredita-se que esse aumento se deve a duas questões:

- a) Maior cobertura de acompanhamento por parte da equipe, pois anterior a pandemia, havia maior foco da ASSFAR em acompanhar as enfermarias devido ao número de colaboradores não serem o suficiente para um acompanhamento de cem por cento nas UTI.
- b) As UTI durante a pandemia tornaram-se de perfil clínico e anterior a esse período contemplava-se pacientes cardiológicos, pediátricos e pós cirúrgicos que muitas vezes não utilizavam ATM de uso terapêutico. Esse tópico pode ser considerado o mais importante para o aumento expressivo de ATM acompanhados na UTI. Cotrim Junior e Cabral (2020) fizeram um levantamento do crescimento de leitos de UTI no Brasil. Os autores verificaram que no Nordeste o número de leitos de UTI em instituição privada quase dobrou comparado ao ano de 2019 em quatro meses.

#### ***6.4.1. Perfil de utilização de antimicrobianos nas enfermarias do hospital acompanhado***

Separando os antimicrobianos acompanhados por unidades do hospital, foram analisados primeiro aqueles prescritos nas enfermarias. Como já esperado, a maior parte dos ATM acompanhados foi durante a pandemia da COVID-19 representando o dobro dos ATM acompanhados anterior à pandemia.

Observou-se que houve uma redução de uso de ATM de 2020 para 2021. Embora em 2021 tenha havido mais pacientes, foi possível observar que em 2021 a média de antimicrobianos utilizados por paciente foi menor que em 2020 conforme Tabela 5. Fica a reflexão se esse fato se deve ao maior conhecimento da doença e protocolos um pouco mais bem estabelecidos. Isso em virtude do fato que em 2020 tudo era ainda muito novo e urgente quando comparado a 2021, neste ano já se tinha um pouco de experiência e mais estudos. No início da pandemia, vários foram os medicamentos utilizados de forma empírica devido aos seus mecanismos de ação; do que já se sabia de doenças virais anteriores e estudos iniciais positivos. Em 2021 esses medicamentos foram desencorajados e já se tinham diretrizes para o

tratamento baseado em estudos mais robustos. Um exemplo é a utilização de antimicrobiano na profilaxia e tratamento o qual não é recomendada pela Sociedade Brasileira de Infectologia na doença leve, além de outras diretrizes de utilização de medicamentos conforme estudos mais recentes da época (Associação Médica Brasileira, 2021).

Importante adicionar que o hospital em questão implementou em fevereiro de 2021 os atendimentos por telemedicina objetivando dar suporte aqueles pacientes suspeitos de COVID-19 e com sintomas leves em tempo hábil e reduzir a exposição ao hospital. Esse atendimento possuía protocolo bem estabelecido de acompanhamento; seguimento dos pacientes internados e treinamento da equipe. Essa estratégia é um bom exemplo do melhor preparo ao enfrentamento em 2021 diante dos aprendizados do ano de 2020 (Alcântara et al., 2022).

Quanto a representação por classes de antimicrobianos, sabe-se que as drogas de escolha para pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) bacteriana; internados em enfermaria e com suspeita de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* são ATM das classes das cefalosporinas de 3º geração e os beta lactâmicos + inibidores de beta lactamase respectivamente, esses foram os mais prescritos em consonância com as recomendações na literatura (Corrêa et al., 2018). Esse fato se aplica para o período da pandemia em decorrência da pneumonia ser uma das principais consequência do vírus da COVID-19 (Gardenghi, 2020). Nasir e colaboradores (2021) realizaram um estudo de caso e controle em pacientes internados com COVID-19 moderada e grave para avaliar coinfeção, os autores encontraram que havia predomínio de pneumonia bacteriana e a maioria das culturas positivas cresceram gram negativo estando em conforme com o espectro de ação dos ATM utilizados pelos pacientes do presente estudo.

Em um estudo realizado na Itália foi verificado um aumento de isolamento de fungos durante a pandemia, principalmente, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* havendo a preocupação de coinfeção para fungos (Cultrera et al., 2021). No presente estudo, a sétima classe mais prescrita foram os antifúngicos triazólicos de 1ª geração o que poderia refletir nessas infecções secundárias por fungos diante de fatores que predispõe essas doenças como tempo de internação, imunidade e utilização de corticoides, medicamentos esses indicados em alguns casos de pacientes com COVID-19 (Toledo, 2022). A utilização de agentes antifúngicos se adequa aos resultados dos isolamentos fúngicos descritos no tópico 5.3 onde mostra um maior isolamento durante a pandemia.

Outra classe muito prescrita foram os macrolídeos representado pela Azitromicina, além de serem ATM recomendados para tratamento de PAC em pacientes nas enfermarias (Corrêa et al., 2018). Sabe-se que esses ATM foram muito utilizados para pacientes com a COVID-19

e que estava inclusa no chamado “kit covid” (Melo et al., 2021, p. 202). Diante do aumento do uso de Azitromicina, essa ficou em falta em 2021, resultando em queda observada no Gráfico 1. No Gráfico 1, pode-se observar esse aumento e pico de uso de Azitromicina em 2020 representando 4,24% dos ATM prescritos em 2018 e evoluindo para 12,32% em 2020.

Avaliando o perfil prescritivo por princípio ativo, os antimicrobianos mais prescritos foram justamente a ceftriaxona sódica (uma cefalosporina de 3ª geração) e a piperacilina + tazobactam (Beta lactâmicos + inibidor de beta lactamase). Em um estudo realizado em hospital Espanhol, foi avaliado antes e durante a pandemia o consumo de ATM e verificou-se o aumento no uso de ceftriaxona e piperacilina+tazobactam, além de outros ATM como azitromicina e carbapenêmicos (Grau et al., 2021). Esses resultados foram convergentes aos encontrados nesta dissertação e de acordo com o perfil de isolamento das culturas e conforme a literatura evidenciou. Através do Gráfico 1, observa-se que a ceftriaxona sódica vinha estável e deu um salto prescritivo em 2020 e 2021, ela representava 9,82% de todos os ATM prescritos em 2018 crescendo de forma extrema para 30,46% de todos os ATM utilizados em 2021, esse salto demonstra o quanto o perfil de pacientes/doença mudou. Quando avaliamos a utilização de piperacilina + tazobactam, essa vinha sendo mais utilizada que a ceftriaxona em 2018 e 2019 reduzindo sua utilização em 2020 devido a troca pelo uso da ceftriaxona sódica e retornando a aumentar em 2021. Essa utilização preferencial da ceftriaxona ao invés da piperacilina + tazobactam foi uma forma racional de utilização acertada, visto que, a maioria dos pacientes eram provenientes da comunidade e o uso da piperacilina + tazobactam deve ser inserida se houver risco de infecção *por Pseudomonas aeruginosa* conforme as recomendações do *guideline* de PAC (Corrêa et al., 2018). Em 2020 a piperacilina + tazobactam representava 13,45% dos ATM utilizados nesse ano, aumentando para 18,54% em 2021, esse aumento pode ser em reflexo ao aumento da resistência microbiana demonstrada no tópico 5.3.

O terceiro antimicrobiano mais prescrito foi o meropenem, esse representava 10,19% dos ATM utilizados em 2018 reduzindo para 7,38% em 2020 em virtude das utilizações de ceftriaxona e piperacilina + tazobactam como primeira e segunda escolha. O meropenem teve crescimento discreto em 2021 o que poderia ser reflexo no perfil clínico dos pacientes e ao aumento da resistência antimicrobiana.

Os dois últimos antimicrobianos observados no Gráfico 1 foram o cloridrato de ciprofloxacino e o cloridrato de vancomicina em que tiveram declínio na utilização durante a pandemia em virtude da mudança no perfil de pacientes mais internados: pacientes com pneumonia.

Embora a ceftazidima + avibactam não tenha ficado entre as mais prescritas, notou-se um acentuado crescimento em sua utilização, principalmente em 2021. Esse medicamento foi registrado em 2018 no Brasil e tem sua utilização reservada para pacientes críticos como reserva a falha de tratamentos anteriores. Esse ATM utiliza uma cefalosporina de terceira geração (ceftazidima) e um inibidor, não  $\beta$ -lactâmico, da enzima  $\beta$ -lactamase (avibactam), ou seja, um medicamento com duas estratégias de ação para driblar os mecanismos de resistência (Condo, 2022). Esse aumento da utilização deve ser reflexo do aumento no isolamento de bactérias com perfil de ERC.

Por último foi adicionado o fluconazol para discussão, pois embora foi observado um aumento de isolamento de fungo durante a pandemia, a utilização desse antifúngico teve seu uso reduzido quando comparado ao período anterior à pandemia. Esse fato se mostrou contrário ao observado no estudo de Grau colaboradores (2021) onde notaram um aumento do consumo de fluconazol e equinocandinas, concluindo que poderia ser reflexo do uso empírico para candidemia. Esse acontecimento poderia sugerir que anterior a pandemia, a utilização deste antifúngico poderia ser de forma empírica frente ao isolamento do fungo em culturas, sem contar que isolar o fungo também é algo mais complicado.

#### ***6.4.2. Perfil de utilização de antimicrobianos nas Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do hospital acompanhado***

Conforme apresentado, quase 90% dos antimicrobianos acompanhados nas UTI foram durante a pandemia, tanto o aumento de pacientes internados como a mudança de perfil dos pacientes assistidos nas UTI podem explicar esse aumento de uso dos antimicrobianos. Acrescenta-se também o número de colaboradores exclusivos para o PGA nas UTI o que aumentou a cobertura de acompanhamento nessas unidades. Percebe-se o aumento considerável de 653 terapias acompanhadas em 2018 para 6.664 em 2021.

O aumento de acompanhamento e de uso de ATM podem ter refletido também na média de antimicrobianos por paciente. Além disso, essa média de antimicrobianos pode ter aumentado também diante do aumento da resistência microbiana devido ao maior tempo de permanência; maior probabilidade de infecções nosocomiais recorrentes e assim ocasionando um maior consumo de antimicrobianos.

Nas unidades de terapia intensiva já era de se esperar uma utilização bem diferente das enfermarias visto que são pacientes mais críticos e que provavelmente já utilizaram ATM anteriormente, portanto, verificou-se que as classes mais prescritas foram de reserva terapêutica

como os carbapenêmicos e glicopeptídeos. A terceira classe mais prescrita foram os beta lactâmicos + inibidores de beta lactamase consistentes com a literatura no qual orienta como terapia específica para suspeita de *Pseudomonas aeruginosa* (Corrêa et al., 2018). Em seguida, as polimixinas e aminoglicosídeos foram as classes mais prescritas entre as cinco primeiras, esse achado poderia ser reflexo da criticidade dos pacientes atendidos e também da resistência bacteriana. Um estudo realizado em 2016 na UTI de um hospital público em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, verificou que os ATM mais prescritos foram um carbapenêmico (meropenem); em segundo lugar um aminoglicosídeo (sulfato de amicacina) e em terceiro e quarto lugar as polimixinas (polimixina b e polimixina e). Esses resultados são semelhantes ao uso de ATM do presente estudo, para cobertura de gram negativo, porém no estudo em Campo Grande os glicopeptídeos não ficaram dentre os dez mais prescritos (Souza; Baroni; Roesse, 2017).

Sabe-se que pacientes internados em terapia intensiva estão mais sensíveis e expostos ao risco de infecções secundárias diante da utilização de dispositivos invasivos e medicamentos, além da exposição a infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), essas infecções geralmente são multirresistentes requerendo antimicrobianos de amplo espectro, assim como a própria microbiota previamente conhecida pela equipe o que justifica um perfil particular no uso desses medicamentos em diferentes hospitais e diferentes unidades de atendimento (Cultrera et al., 2021). No estudo de Souza e colaboradores (2017), para cobertura de gram positivo, ao contrário do presente estudo, ao invés dos glicopeptídeos foram mais utilizados a linezolida e oxacilina, os autores discutiram os resultados com outros trabalhos que também mostraram uma diferença nesse perfil e concluíram que evidenciava o perfil do local, protocolos instituídos, período estudado, epidemiologia local entre outros.

Outras classes dentro das dez mais prescritas foram as cefalosporinas de 3ª geração e quinolonas, provavelmente para os pacientes que não utilizaram ATM anterior oriundo das enfermarias ou da comunidade. Assim como nas enfermarias, os triazólicos de 1ª geração também foram um dos mais utilizados refletindo em uma coinfeção fúngica ou uso empírico diante dos pacientes propensos a esse tipo de infecção. Por último, dentro das classes que representavam 81,24% das prescrições, têm-se as oxazolidinonas representada pela linezolida em que se pôde notar maior uso no hospital estudado por Souza e colaboradores (2017) no hospital público em Mato Grosso do Sul citado anteriormente.

Estudos discutem sobre as coinfeções por bactérias e fungos em decorrência de infecções respiratórias, como por exemplo em pacientes internados em períodos de surtos por gripe mostrando a relação de infecções virais do trato respiratório como possível facilitador de

desenvolver coinfeções por outros microrganismos como bactérias e fungos, esses achados nos explicam o grande receio de infecção associada a COVID-19 como um dos motivos para o crescimento na utilização dos antimicrobianos (Morris; Cleary; Clarke, 2017).

Avaliando por princípio ativo e sua utilização anterior e durante a pandemia, observa-se no Gráfico 2 o meropenem em primeiro lugar de utilização. A utilização do meropenem veio reduzindo desde 2018, porém em 2021 retornou a aumentar servindo de alerta para os anos vindouros. No estudo de Mesquita e colaboradores (2022), no período de 2020 e 2021 os ATM mais consumidos também foram para o espectro gram negativo como a piperacilina + tazobactam e o meropenem. No estudo, os autores discorrem que a utilização destes refletiram os pacientes que permaneceram por mais tempo internado no pós COVID-19 e aqueles com inúmeras infecções bacterianas secundárias, essa realidade também foi vivenciada pela instituição aqui analisada principalmente em 2021, esse fato pode ser sentido no perfil dos antimicrobianos e no perfil de culturas positivas realizadas no período.

Avaliando a utilização da piperacilina + tazobactam, essa teve uma queda durante o ano de 2020 frente a maior utilização de ceftriaxona. Essa queda se manteve em 2021, porém devido ao aumento na utilização de meropenem e sulfato de polimixina b, essa observação nos faz questionar se em 2021 os pacientes possuíam mais criticidade frente a 2020 e também o alerta à resistência bacteriana. No estudo mencionado no parágrafo anterior, os autores observaram esse mesmo fenômeno e refletiram essa utilização maior de ATM de amplo espectro diante de pacientes com múltiplas infecções secundárias (Mesquita et al., 2022). Essa criticidade dos pacientes também é observada quando é analisado o uso de ceftazidima + avibactam superior no ano de 2021, reflexo da resistência antimicrobiana observada durante o período. No estudo de Mesquita e colaboradores (2022), avaliaram que houve redução de sensibilidade a esse antimicrobiano desde o seu lançamento tornando urgente o uso racional desse medicamento.

Em uma meta análise realizada para identificar a ocorrência de infecção e superinfecção em paciente com infecção ocasionada pelo SARS-CoV-2 foi encontrado que entre os pacientes com coinfeção (definido como aquele com infecção associada no momento do diagnóstico da COVID-19), as três bactérias mais frequentes foram *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. E entre os pacientes com superinfecção (definidos como aqueles pacientes com infecção por outros patógenos durante a assistência à COVID-19), as três bactérias mais prevalentes foram o *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas* e *Escherichia coli*. Quando analisaram os fungos, a *Candida sp.* foi a mais frequentemente isolada (Musuuza et al., 2021). Esse perfil se assemelha ao descrito no presente estudo e reflete de forma mais assertiva com a cobertura do espectro de ação dos antimicrobianos utilizados durante o período, o que

poderia demonstrar uma utilização com conhecimento da epidemiologia do hospital e com a literatura disponível no momento.

Um estudo multicêntrico internacional sobre infecções em UTI publicado em 2009 acompanhou 13.796 pacientes. Dos pacientes em seguimento, 70% estavam em uso de ATM para tratamento ou profilaxia, desses 51% dos pacientes apresentaram infecção e 64% das infecções eram de sítio respiratório. Daqueles infectados, 70% tiveram cultura com isolado microbiano positivo: 62% gram-negativos; 47% eram gram-positivos e 19% foram isolados fungos (Vincent et al., 2009). Esses estudos são essenciais para uma utilização empírica mais correta frente ao novo cenário da COVID-19. Quando se avalia a pneumonia, consequência comum à COVID-19, um estudo observou que a infecção tanto para pacientes com ventilação mecânica ou não possuiu uma epidemiologia semelhante com maior frequência de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Enterobacteriaceae*, o que pode nos orientar ao tratamento empírico, lembrando que fatores individuais, de gravidade e da epidemiologia local também podem influenciar no curso da doença (Zaragoza et al., 2020).

Conforme o estudo citado acima, bactérias gram positivas são comuns para infecções respiratórias, na Tabela 3 verificou-se um aumento considerável de isolamento de bactérias gram positivas justificando o uso de ATM como vancomicina e teicoplanina estarem entre os dez mais prescritos. Quando avaliamos esses medicamentos através do Gráfico 2, percebe-se que houve uma troca de utilização, a vancomicina reduziu em 2020 e a teicoplanina cresceu em utilização. Em 2021 houve uma inversão de uso maior da vancomicina ao invés da teicoplanina, deixando o questionamento se houve maior conscientização frente a cobertura para MRSA e dosagem sérica disponível, essa última permite avaliar a concentração terapêutica da substância, otimizar e ajustar ajudando a prevenir toxicidade por dose incorreta (Tsutsuura et al., 2021). Essa estratégia de dosagem da vancomicina através do exame de vancocinemia fazia parte do PGA da instituição, tanto para a realização, como o monitoramento eram feitos pelos farmacêuticos clínicos, além do hospital possuir um protocolo bem delineado para orientação do médico.

Musuuzza e colaboradores (2021) encontrou uma chance de morte aumentada para pacientes com coinfeção ou superinfecção (odds ratio [OR] = 3,31, IC 95%: 1,82–5,99) concluindo na importância de se tratar adequadamente e utilizar o ATM de forma racional quando confirmada a infecção por outro patógeno além do SARS-CoV-2. Importante salientar a necessidade de estar claro a infecção e quando isolado o microrganismo a terapia ser adequada e específica, esse monitoramento e adequações são os pilares do PGA.

## **6.5. Dados das intervenções farmacêuticas (IF) realizadas anterior e durante a pandemia da COVID-19**

No último tópico são abordadas as intervenções farmacêuticas (IF), em 2020 havia planos de melhorar e ampliar a abordagem, de maneira a aumentar a adesão às intervenções e aumentar possibilidades de otimização nos esquemas com ATM. Em um hospital público de Fortaleza- CE foi avaliado o PGA após implementação, em um ano foram realizadas 868 intervenções e tiveram um excelente resultado de aceitabilidade de 93,74% mostrando um grande potencial e inspiração à equipe multidisciplinar na continuidade e melhoria (Castro, 2019). No presente estudo a aceitação antes da pandemia foi de 69,23% e durante a pandemia 57,91% demonstrando o quão necessário se faz persistir em estratégias de convencimento; a parceria entre a equipe médica e a gestão.

No estudo de Castro (2019) citado anteriormente, as estratégias de tempo de tratamento e terapia sequencial oral obtiveram taxas de 98% e 78% de adesão, demonstrando que é possível ter um programa com boa resposta com trabalho de equipe. É importante discutir que a farmácia clínica do hospital, aqui estudado, antes da pandemia não ficava responsável pela maior parte das intervenções. As sugestões eram passadas para o médico assistente através do médico auditor da OPS, o que não se conseguiu ter uma boa efetividade nos últimos anos. No estudo de Castro, a equipe que realizava as intervenções do programa era composta de farmacêuticos do próprio hospital, isso pode ter ajudado na adesão às sugestões em virtude do maior contato com entre os profissionais.

No início de 2020, a equipe da farmácia clínica da instituição se preparava para ampliar sua interface com o PGA, portanto foram melhorados os protocolos junto com os farmacêuticos clínicos; a estrutura do fluxo dos processos e melhorias no prontuário eletrônico com o objetivo de documentar e facilitar a chegada das IF sinalizadas pela ASSFAR. Entretanto foi o ano em que progressos ficaram em segundo plano e essas melhorias foram se realizando ao longo de 2020 e 2021 a passos lentos conforme as demandas davam um respiro.

Avaliando as estratégias utilizadas, percebe-se que a redução de tempo de tratamento foi a intervenção mais sugerida em virtude da facilidade de ser detectada quando se tem metas de tempo de uso bem estabelecidas e protocolos que orientem como identificar se é seguro intervir. É importantíssimo ter bem estabelecido os objetivos; os componentes necessários para o PGA; definição de responsabilidade; treinamentos; assim como monitorar o programa com o intuito de avaliar as fortalezas e fragilidades (Brasil, 2023)

Dessa maneira é possível fazer intervenções de forma segura e com conhecimento. Anterior à pandemia, as IF de tempo tiveram uma boa aceitabilidade (73,49%), porém houve uma queda importante durante a pandemia, visto que a aceitação não chegou a sessenta por cento. Essa queda pode ter várias reflexões, eis algumas delas:

- f) Excesso de pacientes e exaustão da equipe podendo passar despercebido esse cuidado em tentar o uso em menor tempo possível;
- g) Interrupção de intervenções durante os picos pelo risco ocupacional ou devido à demanda, ou seja, as IF eram sinalizadas, mas não chegavam ao médico;
- h) A própria clínica do paciente, doença nova e incertezas, levando ao receio de retirar o ATM precocemente;
- i) Equipes novas com treinamento, porém sem o treinamento forte no programa de antimicrobianos;
- j) Falta das reuniões com a gestão das unidades para reforçar com a assistência no cuidado ao tempo de uso dos ATM.

A terapia sequencial oral também é uma estratégia simples, com uma lista de medicamentos padronizados e os parâmetros bem delineados, a detecção fica mais facilitada, porém a aceitabilidade não é tão boa quanto o ajuste de tempo. Em um estudo observacional, retrospectivo, foram estudados pacientes com mediastinite pós cirurgia em hospital referência. Neste estudo comparou-se desfechos entre pacientes que realizaram a intervenção e aqueles que não realizaram, foi encontrado menor mortalidade e tempo de internação nos pacientes que fizeram a terapia sequencial oral. Os resultados demonstraram benefício da estratégia, sem contar com o benefício da comodidade de administração e possibilidade de alta hospitalar (Luján-Valencia et al., 2020). Anterior a pandemia, a terapia sequencial oral foi a segunda mais sugerida, embora seja uma intervenção simples, a aceitabilidade foi bem baixa de 27,20%. Esse resultado deve ser levado em consideração no momento de traçar metas do programa e pensar como é possível melhorar a aceitabilidade (divulgação para a equipe; melhorar protocolos para sugestão mais assertiva etc.). Durante a pandemia, essa estratégia teve maior aceitação diante da necessidade de dar alta aos pacientes frente a demanda crescente por leitos.

Dentre as IF estudadas, são consideradas mais difíceis o descalonamento e a de troca de ATM entre classes em virtude dos receios de piora clínica frente a troca de ATM. Além disso, a cultura de utilização de determinados ATM pela confiança também podem interferir na troca por outro, mesmo que da mesma classe. Yamana e colaboradores (2016) compararam a mortalidade entre o descalonamento e o uso empírico em pacientes com PAC encontrando uma não inferioridade entre descalonar o ATM em uso ou continuar o mesmo tratamento, esse

resultado reforça a segurança nessa estratégia quando orientado pela cultura com antibiograma. O descalonamento foi a estratégia com maior aceitabilidade durante a pandemia (67,39%) o que poderia sugerir que a utilização de ATM de reserva terapêutica consistiu no início empírico e, diante da melhora clínica, foi possível reduzir o espectro de ação juntamente com a orientação da cultura.

A IF de mudança entre classes de ATM possuiu baixa adesão nos dois períodos, porém houve uma boa melhora na aceitação durante a pandemia. Essas IF foram realizadas principalmente em 2021 com a troca de teicoplanina para vancomicina. Já foi discutido no tópico de utilização de ATM que o uso da vancomicina aumentou em 2021 com redução da teicoplanina, esse resultado juntamente com o aumento da estratégia de troca de teicoplanina para vancomicina reforça a ideia de que nesse ano houve maior empenho na utilização da vancomicina. Em uma meta análise de ensaios clínicos foi comparado o uso entre teicoplanina e vancomicina em infecções comprovadas ou suspeitas, esses dois medicamentos tiveram resultados semelhante de cura clínica, cura microbiológica e mortalidade. O estudo concluiu que os dois ATM são igualmente eficazes, mas é razoável considerar utilizar a teicoplanina em pacientes com maior risco de lesão renal aguda, pois essa foi um efeito adverso mais frequente com o uso da vancomicina (Bugano et al., 2011). Vale adicionar que no PGA aqui estudado, essa orientação está dentro do protocolo.

As intervenções agregadas ao PGA em 2020 de otimização de exposição e ajuste de dose são intervenções que já eram realizadas nas visitas multidisciplinares em que o farmacêutico do hospital tinha essa prática. A adesão à essa estratégia foi mais de oitenta por cento o que se pode concluir que sendo uma prática já executada há um tempo foi ganhando confiança e melhorando a aceitação. É possível refletir também se as IF realizadas pelo profissional do próprio hospital teriam influência em uma melhor aceitação.

Um ponto que não se pode deixar de fora é a economia potencial que essas sugestões trazem ao sistema de saúde. A economia é um dos objetivos dos programas de gerenciamento dos ATM e não foi abordado nesse trabalho, pois merece um enfoque a parte e aprofundado no assunto. Em uma revisão sistemática foi encontrado que a implementação do PGA levou a uma diminuição de -33,9% o custo de uso com antimicrobianos. Os autores ainda discutiram que essa diminuição foi avaliada parcialmente, ou seja, custos mensurados apenas com o medicamento sem levar em consideração outros custos assistenciais o que resultaria em economia maior (Karanika et al., 2016).

Para finalizar, em uma revisão sistemática realizada com o intuito de avaliar a carga de coinfeção em pacientes com COVID-19 foi encontrado que havia baixa proporção de

infecções bacterianas em pacientes com a doença viral. Nesse estudo apenas sete por cento dos pacientes apresentaram coinfeção e em sua maioria nas UTI, concluindo que não se justificava a utilização tão rotineira de antibióticos. Os autores discutiram sobre as evidências existentes de que alguns parâmetros sorológicos associados a infecção bacteriana podem estar alterados em pacientes com a COVID-19 sem que ocorra uma coinfeção bacteriana (Lansbury et al., 2020). Esses dados demonstram o quanto o controle no uso desses medicamentos é importante e a implementação de um programa de gerenciamento é essencial para a melhor utilização dos antimicrobianos. O programa possui estratégias de intervenção para otimizar o tratamento de forma a ajudar o médico na assistência e não com o intuito inquisitivo.

## **7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Tratando-se de um estudo transversal há algumas limitações, nesse estudo não foi possível verificar uma relação causal do uso de ATM e a RAM durante o período pandêmico, esse aspecto deve ser investigado por pesquisas mais qualificadas. Outra limitação desse tipo de estudo é tratar-se de dados secundários o que limita averiguar informações ou ausência delas.

O PGA da operadora acompanhava apenas os pacientes com plano de saúde específico, portanto, pacientes de outros planos ou particular não foram acompanhados e não entraram no estudo. Algumas mudanças durante o período de acompanhamento dos pacientes podem ter gerado classificações diferentes na resistência antimicrobiana ou na adesão às intervenções por mais padronizado que o programa seja. Houve mudança de sistema de coleta de informações em 2018, isso pode ter gerado algum dano na quantidade ou qualidade dos dados.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hospital teve um papel importantíssimo diante da demanda de assistência durante a pandemia. Essa demanda e os ajustes necessários para atendê-la comprometeram os processos de intervenção do PGA.

Houve grande aumento da demanda por internações durante o período da pandemia, crescimento do número de pacientes em uso de antimicrobianos e uma quantidade bem maior de pessoas em uso de antimicrobianos no período pandêmico do que no período anterior.

O perfil de pacientes internados variou em vários aspectos durante a pandemia: a maior prevalência foi do sexo masculino, na faixa etária de 19 a 59 anos, por até 14 dias e com aumento da frequência de transferência para internação domiciliar.

A maior parte das culturas entregues foi no período durante a pandemia, em sua maioria coletadas na UTI e o isolamento de microrganismos se mostrou maior durante a pandemia. Foi demonstrado que houve aumento no perfil de ERC durante a pandemia. As principais bactérias com esse perfil de resistência foram as dos gêneros *Klebsiella* e *Acinetobacter*, esse último se mostrou com aumento importante de isolamentos do perfil de ERC gerando bastante preocupação.

O consumo de antimicrobianos foi de fato muito superior ao período anterior à COVID-19 e em sua maioria foram aqueles classificados como não reserva terapêutica.

A prescrição dos ATM acompanhados nas enfermarias foi mais frequente durante o ano de 2020 reforçado pela média de ATM por paciente. O ATM mais utilizado foi a ceftriaxona sódica com pico em 2021. Outro ATM com crescimento acentuado foi a azitromicina com pico em 2020 e queda em 2021 devido a indisponibilidade no mercado.

No acompanhamento das UTI foi demonstrado que houve aumento da média de ATM por paciente principalmente em 2021 ao contrário das enfermarias. Nessa unidade o medicamento mais prescrito foi o meropenem, ele vinha em queda de 2018 até 2020 crescendo novamente em 2021. Em contraponto a ceftriaxona veio crescendo até 2020 declinando em 2021.

Por último, e principal ponto do PGA, foram apresentadas as intervenções farmacêuticas que visam otimizar os tratamentos antimicrobianos. Foi demonstrado que houve decréscimo na aceitabilidade das intervenções de redução de tempo de tratamento durante a pandemia. Entretanto nas demais intervenções estudadas houve um aumento da adesão.

O PGA possui estratégias para melhorar a utilização dos antimicrobianos e necessita de planejamento com protocolos e fluxos bem estabelecidos, além de uma parceria entre as equipes

multidisciplinares; apoio da direção e instâncias administrativas superiores para a execução e confiança nas intervenções. A pandemia impediu avanços, porém foi possível aprender e perceber também mudanças necessárias.

O presente trabalho concluiu que a pandemia alterou a utilização de antimicrobianos (em quantidade e perfil de ATM); houve aumento na frequência de microrganismos com resistência aos antimicrobianos e impactou na aceitação às estratégias de intervenção (de forma negativa para redução no tempo de tratamento, porém positiva em outras estratégias). É necessário persistir para mostrar a importância desse programa e com a resistência microbiana apresentada durante a pandemia, a urgência é cada vez maior.

## 9 RECOMENDAÇÕES

Os resultados encontrados no estudo sugerem algumas recomendações àqueles que desejam implementar ou aprimorar um programa de gerenciamento de antimicrobianos na área hospitalar:

- Faça um protocolo bem desenhado de como será o fluxo operacional; todos os dados que serão coletados no acompanhamento; que estratégias de intervenções serão adotadas; os responsáveis por cada etapa do acompanhamento e como serão divulgados os dados.
- Estabeleça qual será a forma de coleta das informações (Planilha em Excel? Aplicativo próprio?). Possuindo o objetivo de sempre melhorar, porém mantenha uma boa padronização para que pequenas mudanças não tenham efeito muito significativo nos dados gerados.
- Consiga um bom apoio por parte da direção do hospital para que possa ter a adesão e engajamento da equipe assistencial.
- Divulgue, é essencial que todos da assistência saibam do programa assim como tenham o conhecimento da importância dele para a melhoria do cuidado ao paciente, assim como os benefícios para a instituição.
- Crie laços com as equipes das unidades para que as intervenções sejam bem recebidas.
- Documente tudo que for feito para que possa ser divulgado como resultados do programa.
- Mensure a economia promovida pelo programa, pois o PGA também tem o objetivo de redução de custos na assistência.
- Pensando em divulgar os resultados, crie um manual de como mensurar, divulgar e interpretar esses dados. Esse manual deve ser bem claro de maneira que qualquer pessoal possa reproduzir.
- Lembre-se e conscientize a equipe que esse gerenciamento possui retornos de médio e longo prazo, dessa maneira precisa ser constante e bem implementado.

## REFERÊNCIAS

- ACOSTA, G. et al. Description of patients with severe COVID-19 treated in a national referral hospital in Peru. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 37, p. 253–258, 2020.
- ALCÂNTARA, A. C. DE C. et al. Ease in Emergency Hospital Visits Due to Covid-19 Following Implementation of a Telemedicine Service in Ceará, Brazil. **Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association**, v. 28, n. 7, p. 1058–1063, 2022.
- ALPERN, J. D.; GERTNER, E. Off-label therapies for covid-19-are we all in this together? **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 108, n. 2, p. 182–184, 2020.
- ALSHAIKH, F. S. et al. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 17, n. 8, p. e0272375, 2022.
- ALSHAREEF, H. et al. Impact of antibiotic de-escalation on hospitalized patients with urinary tract infections: A retrospective cohort single center study. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 7, p. 985–990, 2020.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Diretrizes : COVID-19**. 2021. Disponível em: <<https://amb.org.br/diretrizes-amb-covid-19/>>. Acesso em: 28 jul. 2022.
- BORGES, M. L. P. **Avaliação da visita multidisciplinar em unidade de terapia intensiva oncológica**. São Paulo: Fundação Antonio Prudente, 2020.
- BRASIL. **Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998**. 1998. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616\\_12\\_05\\_1998.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html)>. Acesso em: 28 jul. 2022.
- BRASIL. **Resolução cfm nº 1.552/1999**. 1999. Disponível em: <[https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/1999/1552\\_1999.pdf](https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/1999/1552_1999.pdf)>. Acesso em: 25 jul. 2022.
- BRASIL. **Resolução nº 7, de 24 de fevereiro de 2010**. 2010. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007\\_24\\_02\\_2010.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html)>. Acesso em: 11 fev. 2024a.
- BRASIL. **Resolução-rdc nº 44, de 26 de outubro de 2010**. 2010. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044\\_26\\_10\\_2010.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html)>. Acesso em: 28 jul. 2022b.
- BRASIL. **Resolução – rdc nº 20, de 5 de maio de 2011**. 2011. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0020\\_05\\_05\\_2011.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0020_05_05_2011.html)>. Acesso em: 11 fev. 2024.

BRASIL. **Caderno 2 - Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.pdf** — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2017. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/caderno-2-criterios-diagnosticos-de-infeccao-relacionada-a-assistencia-a-saude.pdf/view>>. Acesso em: 26 set. 2023.

BRASIL. **Gerenciamento de antimicrobianos em serviços de saúde**. 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/prevencao-e-controle-de-infeccao-e-resistencia-microbiana/gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude>>. Acesso em: 28 jul. 2022.

BRASIL. **Resolução de diretoria colegiada - RDC nº 405, de 22 de julho de 2020**. 2020. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou>>. Acesso em: 11 fev. 2024.

BRASIL. **Plano de Contingência Nacional para Infecções causadas por Microrganismos Multirresistentes em Serviços de Saúde PLACON – RM**. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/placon-nacional-mr-09-11-2021.pdf/view>>. Acesso em: 28 jul. 2022a.

BRASIL. **Nota técnica gvims/ggtes/anvisa nº06/2021 - implementação do programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos - PGA — português (brasil)**. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no06-2021-implementacao-do-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-pga/view>>. Acesso em: 28 jul. 2022b.

BRASIL. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/DiretrizGerenciamentoAntimicrobianosANVISA2023FINAL.pdf>>. Acesso em: 11 fev. 2024.

BRUNDAGE, J. F. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 6, n. 5, p. 303–312, 2006.

BUGANO, D. D. G. et al. Cochrane meta-analysis: teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. **einstein (São Paulo)**, v. 9, p. 265–282, 2011.

CASTRO, K. M. Gestão de antimicrobianos pelo programa *Stewardship* em um hospital público de ensino: análise da implantação. 2019.

CEARÁ. **Boletim Epidemiológico Doença pelo novo Coronavírus (COVID-19) Nº57 / 2020**. 2020. Disponível em: <[https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/BOLETIM\\_COVID-19\\_24\\_12\\_20-1.pdf](https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/BOLETIM_COVID-19_24_12_20-1.pdf)>. Acesso em: 30 set. 2023.

CEARÁ. **Vacinômetro | Covid-19. Plano de Operacionalização para vacinação contra Covid-19.** 2021. Disponível em: <<https://www.saude.ce.gov.br/vacinometro/>>. Acesso em: 12 fev. 2024a.

CEARÁ. **Boletim Epidemiológico Doença pelo novo Coronavírus (COVID-19) Nº37 / 2021.** 2021. Disponível em: <[https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/BOLETIM\\_COVID\\_N37\\_30.12.2021-1.pdf](https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/BOLETIM_COVID_N37_30.12.2021-1.pdf)>. Acesso em: 30 set. 2023b.

CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020.

CONDO, D. F. I. Mecanismos de resistencia bacteriana frente a ceftazidima avibactam. Revisión Sistemática. *Revista Vive*, v. 5, n. 13, p. 257–272, 2022.

CORRÊA, R. DE A. et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 405–423, 2018.

COTRIM JUNIOR, D. F.; CABRAL, L. M. DA S. Crescimento dos leitos de UTI no país durante a pandemia de Covid-19: desigualdades entre o público x privado e iniquidades regionais. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 30, p. e300317, 2020.

CUADRA, J. I. P. Historia de los Antimicrobianos. **Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iberoamérica**, v. 2, n. 2, 2019.

CULTRERA, R. et al. Co-Infections in Critically Ill Patients with or without COVID-19: A Comparison of Clinical Microbial Culture Findings. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 8, p. 4358, 2021.

DANDOLINI, B. W. et al. Uso racional de antibióticos: uma experiência para educação em saúde com escolares. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, p. 1323–1331, 2012.

DENARDIN, I. C. et al. Terapia antimicrobiana parenteral para pacientes internados e ambulatoriais: uma análise de custo na transição do cuidado. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 14, n. 4, p. 975, 2023.

DIK, J.-W. H. et al. Automatic day-2 intervention by a multidisciplinary antimicrobial stewardship-team leads to multiple positive effects. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 546, 2015.

DZIVIELEVSKI, A. M. O. et al. Estruturação de um hospital de campanha na pandemia COVID-19: relato de experiência. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 11, n. COVID, p. 6983–6992, 2021.

ESMATABADI, M. J. D. et al. Review of new insights into antimicrobial agents. **Cellular and Molecular Biology**, v. 63, n. 2, p. 40–48, 2017.

ESPENDOR, R. V. DE F. et al. Gerenciamento de antimicrobianos em unidade de terapia intensiva oncológica filantrópica com impacto farmacoeconômico. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, XXIII Congresso Brasileiro de Infectologia. v. 27, p. 102846, 2023.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Antimicrobial resistance and consumption remains high in the EU/EEA and the UK, according to new ECDC data**. 2020. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/antimicrobial-resistance-and-consumption-remains-high-press-release>>. Acesso em: 28 jul. 2022.

FEIJÓ, R. D. F. et al. Gerenciamento de uso de antimicrobianos em hospital público terciário de infectologia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, XXIII Congresso Brasileiro de Infectologia. v. 27, p. 102847, 2023.

FORTALEZA. **Informe Semanal COVID-19 - Ano 2021 -52ª Semana Epidemiológica**. 2021. Disponível em: <<https://ms.dados.sms.fortaleza.ce.gov.br/InformesemanalCOVID19SE522021FortalezaCE.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2023.

FRANGIOTI, M. A. C. et al. Análise do impacto da pandemia da COVID-19 no consumo hospitalar de antimicrobianos. **Qualidade HC**, p. 40–46, 2021.

FU, Y. et al. Secondary Bacterial Infections in Critical Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 6, p. ofaa220, 2020.

GANGNEUX, J.-P. et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. **Journal De Mycologie Medicale**, v. 30, n. 2, p. 100971, 2020.

GARDENGHI, G. Pathophysiology of worsening lung function in COVID-19. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 19, n. 2, p. 40–46, 2020.

GAUTRET, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

GOMES, A. A. G. et al. Infecções relacionadas à assistência em saúde em unidades de terapia intensiva no Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 11, p. e4665, 2020.

GONÇALVES, M. DO C. F. Covid-19 e resistência a antimicrobianos : impactos, desafios e novas perspectivas. 2020.

GRAU, S. et al. Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic. **Antibiotics**, v. 10, n. 2, p. 132, 2021.

HUSSAR, Y. L. Perfil de utilização de antimicrobianos de uso restrito e resistência bacteriana durante a pandemia de COVID-19 na UTI do Hospital Santa Casa da Misericórdia de Ouro Preto - MG. 2022.

HUTTNER, B. D. et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 26, n. 7, p. 808–810, 2020.

JOGERST, G. J.; DIPPE, S. E. Antibiotic use among medical specialties in a community hospital. **JAMA**, v. 245, n. 8, p. 842–846, 1981.

KARANIKA, S. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 8, p. 4840–4852, 2016.

KIMURA, T.; ITO, M.; ONOZAWA, S. Switching from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: A real-world analysis 2010-2018. **Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy**, v. 26, n. 7, p. 706–714, 2020.

KUNIN, C. M.; TUPASI, T.; CRAIG, W. A. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. **Annals of Internal Medicine**, v. 79, n. 4, p. 555–560, 1973.

LANSBURY, L. et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 266–275, 2020.

LI, J. et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 153, 2020.

LOUREIRO, R. J. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 77–84, 2016.

LUJÁN-VALENCIA, J. E. et al. Sequential antimicrobial therapy in mediastinitis after cardiac surgery: An observational study of 81 cases. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 38, n. 8, p. 361–366, 2020.

MATOS, T. T. S. et al. Utilização de medicamentos antiparasitários e antimicrobianos na pandemia da Covid-19. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e23111830660–e23111830660, 2022.

MELO, J. R. R. et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00053221, 2021.

MENEZES, R. M. Stewardship Brasil : avaliação nacional dos programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos em unidade de terapia intensiva adulto dos hospitais brasileiros. 2021.

MESQUITA, R. et al. Uso racional de antimicrobianos e impacto no perfil de resistência microbiológica em tempos de pandemia pela Covid-19. **Research, Society and Development**, v. 11, p. e58211125382, 2022.

MONTEIRO, R. et al. O uso indiscriminado de antimicrobianos para o desenvolvimento de micro-organismos resistentes | Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2020.

MORRIS, D. E.; CLEARY, D. W.; CLARKE, S. C. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, 2017.

MOTA, L. M. et al. Uso racional de antimicrobianos. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 2, p. 164–172, 2010.

MUSUUZA, J. S. et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 16, n. 5, p. e0251170, 2021.

NASIR, N.; REHMAN, F.; OMAIR, S. F. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 7, p. 4564–4569, 2021.

NOGUEIRA, H. S. et al. Antibacterianos: Principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Revista Unimontes Científica**, v. 18, n. 2, p. 96–108, 2016.

PARAÍBA. **Nota Técnica - Infecções fúngicas invasivas associadas a Covid-19**. 2021. Disponível em: <[https://paraiba.pb.gov.br/diretas/saude/coronavirus/arquivos/nota-tecnica-02-21\\_micoses-relacionadas-a-covid.pdf/view](https://paraiba.pb.gov.br/diretas/saude/coronavirus/arquivos/nota-tecnica-02-21_micoses-relacionadas-a-covid.pdf/view)>. Acesso em: 26 set. 2023.

PARRA-SEPÚLVEDA, C. et al. Antibiotic resistance surveillance of *helicobacter pylori* at the biobío region (chile) in a decade. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, p. 361–366, 2019.

PENG, Y. et al. Teicoplanin as an Effective Alternative to Vancomycin for Treatment of MRSA Infection in Chinese Population: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. e79782, 2013.

PÉREZ-LAZO, G. et al. Uso racional de antimicrobianos en tiempos de COVID-19 en Perú: rol de los programas de optimización del uso de antimicrobianos e intervenciones desde el punto de vista de control de infecciones. **Horizonte Médico (Lima)**, v. 21, n. 2, 2021.

PFALLER, M. A. et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 1, p. 150–156, 2008.

RATTANAUMPAWAN, P. et al. Efficacy and safety of de-escalation therapy to ertapenem for treatment of infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an open-label randomized controlled trial. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 183, 2017.

RAWSON, T. M. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 71, n. 9, p. 2459–2468, 2020.

SAGA, T.; YAMAGUCHI, K. History of Antimicrobial Agents and Resistant Bacteria. v. 52, n. 2, p. 6, 2009.

SANTOS, C. V. B. DOS et al. Transição da idade de casos, internações e óbitos em internações por Covid-19 no município do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 39, p. e0195, 2022.

SCHECKLER, W. E.; BENNETT, J. V. Antibiotic usage in seven community hospitals. **JAMA**, v. 213, n. 2, p. 264–267, 1970.

SEGRELLES-CALVO, G. et al. Candida spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors. **Respiratory Medicine**, v. 188, p. 106619, 2021.

SILVA, L. P. DA et al. Alteração do perfil de pacientes internados por COVID-19 no Vale do Paranhana - RS. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 4, p. e9769–e9769, 2022.

SILVA, M. R. DA S. E et al. Implantação do Antimicrobial Stewardship Program em Hospital Universitário em Salvador, BA: relato de experiência. **Jornal de assistência farmacêutica e farmacoeconomia**, v. 1, n. s.2, 2022.

SILVA, L.; NOGUEIRA, J. **Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19**. 2021. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/uso-indiscriminado-de-antibioticos-durante-pandemia-o-aumento-da-resistencia-bacteriana-pos-covid-19/>>. Acesso em: 28 jul. 2022.

SILVA, R. F. D. **Impacto Da Pandemia Da Covid-19 No Perfil De Resistência Bacteriana Em Um Hospital Da Cidade Do Natal-Rn**. Dissertação—Rio Grande do Norte: Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, 2022.

SOARES, A. DE J. et al. Elementos da masculinidade que vulnerabilizam homens í morbimortalidade pela COVID-19: revisão integrativa. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 11, n. 65, p. 5926–5939, 2021.

SOBRAL, G. S. Perfil microbiológico de culturas coletadas de pacientes internados numa unidade de terapia intensiva. 2023.

SOUZA, F. C. D.; BARONI, M. M. F.; ROESE, F. M. Perfil de utilização de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva de um hospital público. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n. 4, 2017.

TEIXEIRA, A. R.; FIGUEIREDO, A. F. C.; FRANÇA, R. F. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, p. 23, 2019.

TOLEDO, A. G. Infecções fúngicas em pacientes internados com COVID-19: uma revisão de literatura. 2022.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. Micoses oportunistas e outras micoses. Em: **Microbiologia**. 6. ed. [s.l.] Atheneu Rio, 2015. p. 625-632 (Cap 70).

TSUTSUURA, M. et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 153, 2021.

UNIMED. **Hospital de campanha Unimed Fortaleza será entregue neste domingo(29)**. 2020. Disponível em: <<https://www.unimedfortaleza.com.br/hospital-de-campanha-da-unimed-fortaleza-sera-entregue-neste-domingo-29>>. Acesso em: 28 jul. 2022.

VERITY, R. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 6, p. 669–677, 2020.

VINCENT, J.-L. et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **JAMA**, v. 302, n. 21, p. 2323–2329, 2009.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WILSON, H. L.; DAVESON, K.; DEL MAR, C. B. Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. **Australian Prescriber**, v. 42, n. 1, p. 5–9, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global action plan on antimicrobial resistance**. 2015. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763>>. Acesso em: 28 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **No time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections**. 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections>>. Acesso em: 28 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020**. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 28 jul. 2022a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Preventing the COVID-19 pandemic from causing an antibiotic resistance catastrophe**. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/europe/news/item/18-11-2020-preventing-the-covid-19-pandemic-from-causing-an-antibiotic-resistance-catastrophe>>. Acesso em: 28 jul. 2022b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: 2021**. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027336>>. Acesso em: 28 jul. 2022a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance**. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 28 jul. 2022b.

YAMANA, H. et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. **Journal of Infection**, v. 73, n. 4, p. 314–325, 2016.

ZAKI, A. M. et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 2012.

ZARAGOZA, R. et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 383, 2020.

ZHONG, N. et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. **The Lancet**, v. 362, n. 9393, p. 1353–1358, 2003.

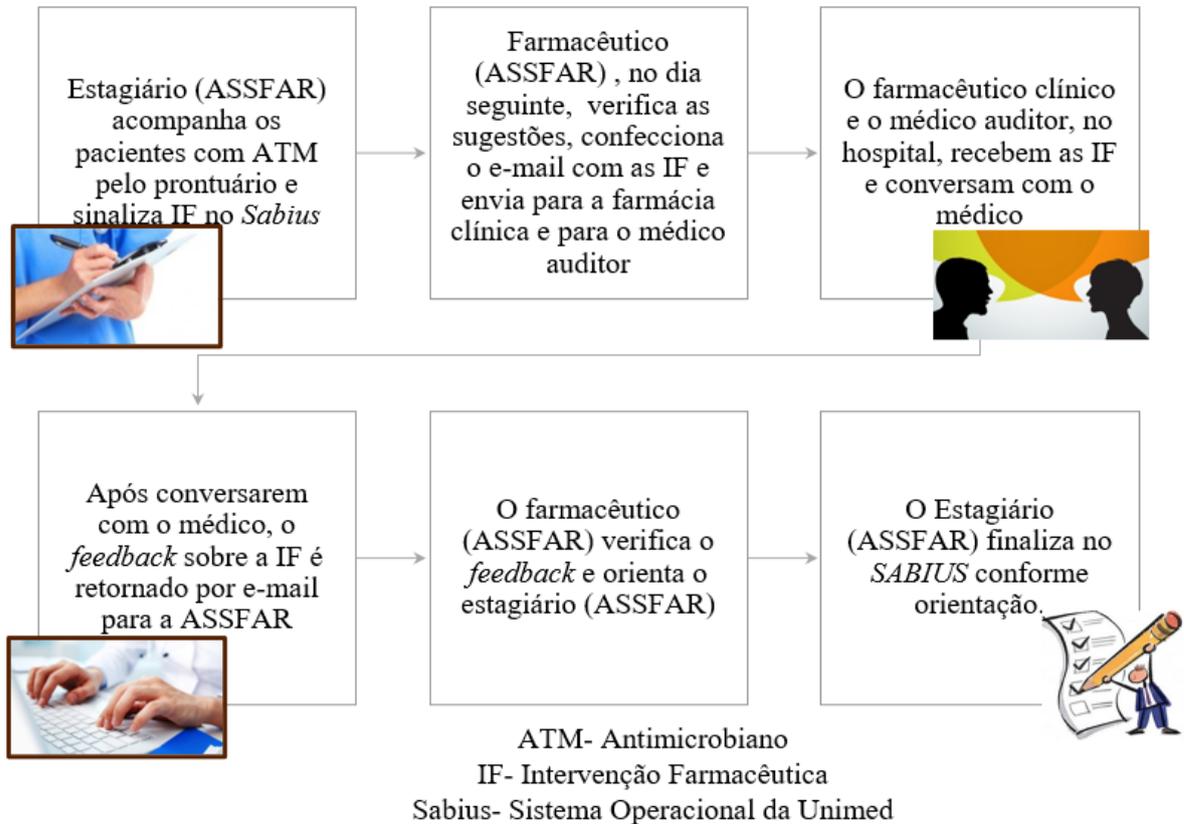
ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020.

ZHU, H. et al. Eliciting antibiotics active against the ESKAPE pathogens in a collection of actinomycetes isolated from mountain soils. **Microbiology (Reading, England)**, v. 160, n. Pt 8, p. 1714–1725, 2014.

**APÊNDICE A- MEDICAMENTOS PADRONIZADOS COMO DE “RESERVA  
TERAPÊUTICA” NO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE  
ANTIMICROBIANOS (PGA).**

<b>ATM POR PRINCÍPIO ATIVO</b>
ACETATO DE CASPOFUNGINA
ANFOTERICINA B COMPLEXO LIPIDICO
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO
ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL
ANIDULAFUNGINA
CEFTAROLINA FOSAMILA
CEFTAZIDIMA + AVIBACTAM
CILASTATINA+IMIPENEM
CLORIDRATO DE VANCOMICINA
COLISTIMETATO DE SODIO
DAPTOMICINA
ERTAPENEM
GANCICLOVIR
LINEZOLIDA
MEROPENEM
MICAFUNGINA SODICA
SULFATO DE POLIMIXINA B
TAZOBACTAM+SULFATO DE CEFTOLOZANA
TEICOPLANINA
TIGECICLINA
VORICONAZOL

**APÊNDICE B- FLUXOGRAMA DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE  
ANTIMICROBIANOS (PGA) REALIZADO PELA ÁREA DE ASSISTÊNCIA E  
AUDITORIA FARMACÊUTICA (ASSFAR)**



## ANEXO A- PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO PGA DA OPERADORA DE PLANO DE SAÚDE (PRIMEIRA E ÚLTIMA PÁGINA)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** PROGRAMA DE GESTÃO CLÍNICA DO USO DE ANTIMICROBIANOS (STEWARDSHIP) EM UMA OPERADORA DE PLANOS DE SAÚDE

**Pesquisador:** JESSICA FERREIRA ROMERO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 20508519.4.0000.5684

**Instituição Proponente:** UNIMED DE FORTALEZA COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO LTDA

**Patrocinador Principal:** UNIMED DE FORTALEZA COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO LTDA

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.375.622

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1858004\_E1.pdf) e projeto Detalhado (Projeto\_2021.pdf).

EMENDA 01 - "Solicitação do aumento do período da coleta de dados dos anos de 2010 até 2024 e exclusão de uma colaboradora do estudo."

#### INTRODUÇÃO

Os medicamentos são um dos principais instrumentos utilizados no tratamento das doenças, e podem proporcionar o prolongamento da expectativa de vida das pessoas bem como promover benefícios de ordem econômica e social. Fazem parte desse universo os antimicrobianos, que são agentes farmacológicos com características próprias e únicas, e pertencendo ao grupo de medicamentos mais prescritos pelos profissionais da saúde (MONREAL, 2009). Os antimicrobianos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de microrganismos, que de acordo com sua ação podem ser classificados como bacteriostáticos (quando inibem o crescimento de bactérias) ou bactericidas (quando causam a morte de bactérias) (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). A introdução de qualquer agente antimicrobiano na prática

**Endereço:** Rua Socorro Gomes, 190, 1º andar

**Bairro:** Guajeru

**UF:** CE

**Telefone:** (85)3195-2766

**Município:** FORTALEZA

**CEP:** 60.843-070

**E-mail:** cep@isgh.org.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	ANEXOLISTADEVERIFICACAODEELEMEN- TOSSESSENCIAISPARAOPROGRAMA.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:**

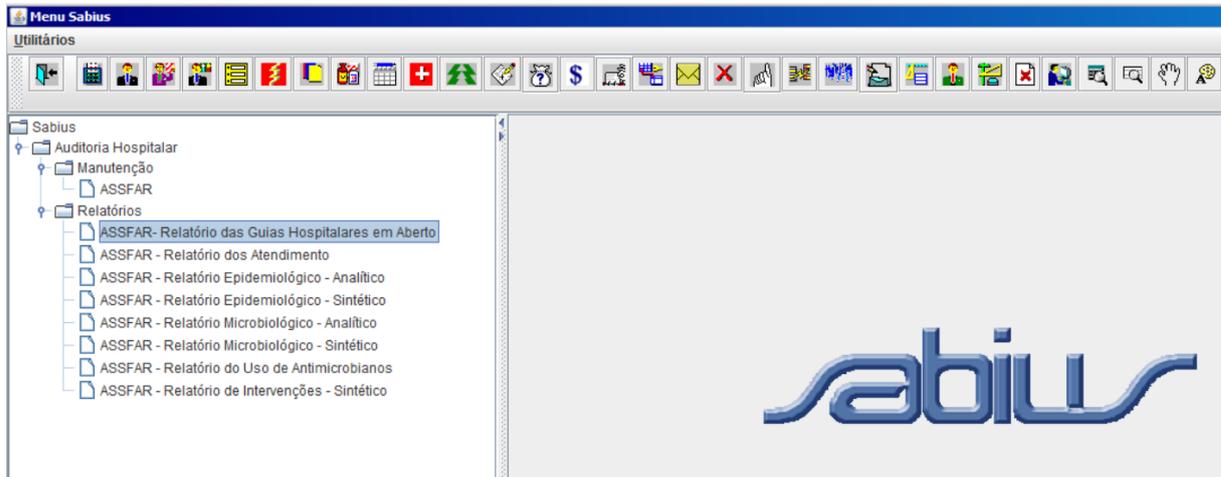
Não

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

**ANEXO B– PÁGINA INICIAL DO SISTEMA *SABIUS* – SISTEMA UTILIZADO PARA A COLETA DE INFORMAÇÕES DOS PACIENTES ACOMPANHADOS PELO PGA E PARA PRODUZIR RELATÓRIOS DOS DADOS COLETADOS E UTILIZADOS PELA ÁREA DE ASSISTÊNCIA E AUDITORIA FARMACÊUTICA (ASSFAR)**



**ANEXO C- TELA INICIAL DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES  
ACOMPANHADOS PELO PGA (APLICAÇÃO NO SISTEMA *SABIUS*) UTILIZADO  
PELA ÁREA DE ASSISTÊNCIA E AUDITORIA FARMACÊUTICA (ASSFAR)**

Inclusão - Atendimento

Data Cadastro: 23/01/2019 13:14    Usuário: JESSICAROMERO    Unimed Produção: ██████████

Guia Hospitalar: ██████████    Prestador: ██████████    Data da Internação: 21/01/2019 11:24

Paciente: ██████████    Carteira: ██████████    Idade: 68    Sexo: Masculino    Leito: 213

Hipótese Diagnóstica da Admissão (CID-10): J18.0    Broncopneumonia NE

Desfecho do Paciente:     Data Desfecho:

Observação:

Medicamento    Comorbidades    Cultura    Dados Clínicos

**ANEXO D – PAINÉIS DOS RELATÓRIOS NO SISTEMA *SABIUS* UTILIZADOS  
PELA ASSFAR COM DADOS DEMOGRÁFICOS; DAS SUGESTÕES DE  
INTERVENÇÃO; DE ANTIBIOTICOTERAPIA E DE MICROBIOLOGIA DOS  
PACIENTES ACOMPANHADOS**

**ASSFAR - Relatório Epidemiológico - Analítico**

Unimed Produção :

Prestador :

Ano Desfecho :

Mês Desfecho :

Tipo de arquivo :  PDF  CSV



**ASSFAR - Relatório de Intervenções - Sintético**

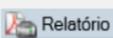
Unimed Produção :

Prestador :

Ano Data Término Med :

Mês Data Término Med :

Tipo de arquivo :  PDF  CSV



**ASSFAR - Relatório do Uso de Antimicrobianos**

Unimed Produção :

Prestador :

Ano Término Med. :

Mês Término Med. :

Reserva :  Sim  Não  Todos

Local Prescrição :  Posto  UTI  UCE  Todos

Parecer CCIH :  Sim  Não  Todos

Medicamentos Aberto :  Sim  Não  Todos

Tipo de arquivo :  PDF  XLS  CSV

**ASSFAR - Relatório Microbiológico - Analítico**

Unimed Produção :

Prestador :

Fungo/Bactéria :  Fungo  Bactéria  Todos

Padrão Resistência :  KPC  ESBL  VRE  MRSA  OUTRO  Todos

Ano Entrega :

Mês Entrega :

Local Coleta :  Seleccione uma opção

Houve Crescimento :  Sim  Não  Todos

Tipo de Cultura :  Seleccione uma opção

Swab :  Sim  Não  Todos

Tipo Swab :  Swab Inguinal  Swab Nasal  Swab Perianal

Tipo de arquivo :  PDF  CSV