



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

WESLEY ALVES VASCONCELOS

AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DO USO DE
ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DA OSTEOMIELOITE EM UM HOSPITAL
PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ

FORTALEZA

2021

WESLEY ALVES VASCONCELOS

AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DO USO DE
ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DA OSTEOMIELITE EM UM HOSPITAL
PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à disciplina de Monografia II do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como um dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano.

Coorientadora: Farmacêutica Jéssica Ferreira Romero.

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

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

A482a Alves Vasconcelos, Wesley.

Avaliação do programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos no tratamento da osteomielite em um hospital privado de Fortaleza, Ceará /
Wesley Alves Vasconcelos. – 2021.
49 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano .

Coorientação: Farmacêutica Jéssica Ferreira Romero.

1. Gerenciamento de antimicrobianos. 2. Osteomielite. 3. Infecções. I. Título.

CDD 615

WESLEY ALVES VASCONCELOS

AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DO USO DE
ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DA OSTEOMIELOITE EM UM HOSPITAL
PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à disciplina de Monografia II do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como um dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano
(Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutico Vicente de Souza Lima Neto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, João Vasconcelos e Maria Zília

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por toda ajuda e amor que tem me dado, sem Ele não teria chegado até aqui. A Ele seja a glória e a honra.

Agradeço aos meus pais, João Vasconcelos Uchôa e Maria Zilia Alves Vasconcelos, e meu irmão, Witallo Alves Vasconcelos, por todo esforço, dedicação, ajuda e compreensão, não foi fácil, mas no final deu tudo certo.

Agradeço a minha namorada, noiva e futura esposa, Andreza Marly de Souza Paiva, pela ajuda e paciência, muita paciência. Sem ela também não conseguiria ser quem eu sou e chegar aonde cheguei.

Agradeço a Prof. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano por ter me ajudado a elaborar este trabalho com todo seu conhecimento e expertise.

Agradeço a farmacêutica Jéssica Ferreira Romero que foi de suma importância para elaboração e conclusão deste trabalho, obrigado por todo esforço e compreensão, você realmente é uma benção.

Obrigado a toda equipe da Assistência e Auditoria Farmacêutica (ASSFAR) por ter confiado em mim e ter me dado a oportunidade de trabalhar em uma excelente empresa e com uma excelente equipe. Aperfeiçoamento profissional, conhecimento técnico e prático, trabalhar em equipe e muito mais, aprendi tudo isso com vocês, muito obrigado.

Obrigado as minhas duas irmãs que Deus que me deu nesse período de graduação. Essa irmandade se estenderá por toda a vida, a Ana Caroline dos Santos Pereira e Mikaelle Andrade Ferreira Façanha, meu sincero obrigado por toda ajuda nessa luta que foi a graduação, nos fortalecemos na fé, compartilhamos nossas vidas, objetivos, dificuldade e Deus sempre tem nos ajudado e feito com que ajudássemos uns aos outros, muito obrigado.

RESUMO

O programa de gerenciamento de antimicrobianos resulta em estratégias para o uso racional de antimicrobianos, sendo de suma importância para infecções de longo período, como a osteomielite. A osteomielite é uma infecção causada no tecido ósseo que possui tratamento prolongado com antimicrobiano, contribuindo para o aumento de bactérias resistentes. Assim, este estudo tem o objetivo de avaliar o programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos no tratamento da osteomielite em um hospital privado de Fortaleza, Ceará. É um estudo retrospectivo, descritivo e quantitativo de pacientes acima de 18 anos, internados no ano de 2015 a 2019, diagnosticados com osteomielite e acompanhados pelo programa de gerenciamento de antimicrobianos em um hospital privado, o qual é credenciado a uma operadora de planos de saúde. O estudo avaliou o perfil de 182 internações, sendo a maioria homens, com prevalência de faixa etária de 69 a 78 anos de idade, com prevalência de desfecho de alta, tendo a média de 42 dias de internação. Entre as comorbidades mais prevalentes foram a diabetes mellitus e hipertensão essencial. A maioria das culturas solicitadas foram hemoculturas e material de tecido, osso e ferida. Quase metade das culturas solicitadas foram positivas. As bactérias gram negativas tiveram maior prevalência e 70% das bactérias isoladas foram *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Candida* não-albicans, *Enterococcus* spp., *Escherichia* spp., *Acinetobacter* spp. e *Staphylococcus aureus*. Quanto ao padrão de resistência houve maior predomínio de ESBL e KPC. A média de uso dos antimicrobianos foi de 17 dias, sendo os carbapenêmicos, glicopeptídeos, beta lactâmicos + inibidores de beta lactamase, lipopeptídeos e quinolonas as classes de antimicrobianos mais usadas. As intervenções que tiveram maior frequência de aceitação foram de escalonamento e descalonamento, sendo a de tempo a maior em quantidade de solicitações. O programa gerou economia de R\$ 12.615,97 e os pareceres emitidos demonstraram que o tempo de tratamento, suspensão de antimicrobiano e concordância no tratamento, foram os quesitos mais aceitos pelos médicos assistentes. Assim, este trabalho demonstrou que o programa de gerenciamento de antimicrobianos contribuiu no tratamento adequado com respaldo de especialistas e guiado por culturas, além de cooperar para amenizar a resistência bacteriana e custos do tratamento para pacientes com osteomielite.

Palavras-chave: Gerenciamento de antimicrobianos. Infecções. Osteomielite.

ABSTRACT

The antimicrobial stewardship program results in strategies for the rational use of antimicrobials and is very important for long-term infections, such as osteomyelitis. Osteomyelitis is an infection caused in bone tissue that has prolonged treatment with antimicrobials, contributing to the increase of resistant bacteria. Thus, this study has a objective to evaluate the stewardship program that use of antimicrobials in the treatment of osteomyelitis in a private hospital in Fortaleza, Ceará. It is a retrospective, descriptive and quantitative study of patients over 18 years old, admitted in the year 2015 to 2019, diagnosed with osteomyelitis and followed by the antimicrobial use management program in a private hospital, which is accredited to a health insurance carrier. The study evaluated the profile of 182 hospitalizations, the majority of which were male, with a prevalence of the age group from 69 to 78 years old, with prevalence of discharge in outcome, having a average of 42 days of internment. Among the most prevalent comorbidities were diabetes mellitus and essential hypertension. Most of the cultures requested were blood cultures and tissue, bone and wound material. Almost half of cultures requested were positive. Gram negative bacteria had the highest prevalence and 70% of the bacteria isolated were *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Candida* non-albicans, *Enterococcus* spp., *Escherichia* spp., *Acinetobacter* spp. and *Staphylococcus aureus*. As for the resistance standard, there is a greater predominance of ESBL and KPC. The average duration of antimicrobial use was 17 days, with carbapenems, glycopeptides, beta lactams + beta lactamase inhibitors, lipopeptides, and quinolones being the most used classes of antimicrobials. The interventions that had the highest frequency of acceptance were escalation and de-escalation, with the time intervention being the highest in number of requests. The program saved R\$ 12,615.97 and the documents reports showed that the treatment time, antimicrobial suspension and according to the treatment were the most accepted points by the attending physicians. Thus, this study demonstrated that the antimicrobial stewardship program has contributed to the adequate treatment with the support of specialists and guided by cultures, besides cooperating to reduce bacterial resistance and treatment costs for patients with osteomyelitis.

Keywords: Antimicrobial stewardship. Infections. Osteomyelitis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tipos de relatórios e suas variáveis utilizadas no estudo.....	27
Tabela 2 – Perfil de internações quanto a idade dos pacientes inseridos no estudo.....	29
Tabela 3 – Perfil de internações quanto ao desfecho dos pacientes inseridos no estudo.	29
Tabela 4 – Perfil de internações quanto as comorbidades dos pacientes do estudo.....	30
Tabela 5 – Perfil das culturas solicitadas dos pacientes inseridos no estudo.....	30
Tabela 6 – Perfil dos materiais de culturas solicitados aos pacientes do estudo.....	30
Tabela 7 – Perfil dos tipos de microrganismos isolados dos pacientes do estudo.....	31
Tabela 8 – Perfil do gênero dos microrganismos isolados dos pacientes do estudo.....	31
Tabela 9 – Perfil de resistência sugestiva dos microrganismos isolados dos pacientes do estudo.....	31
Tabela 10 – Perfil de tempo de uso em dias dos antimicrobianos utilizados nos pacientes do estudo.....	32
Tabela 11 – Perfil dos antimicrobianos utilizados nos pacientes do estudo	32
Tabela 12 – Perfil das classes dos antimicrobianos utilizados nos pacientes do estudo....	33
Tabela 13 – Perfil dos tipos de intervenções solicitadas durante o tratamento dos pacientes do estudo.....	34
Tabela 14 – Economia referente aos tipos de intervenções solicitadas durante o tratamento dos pacientes do estudo.....	34
Tabela 15 – Perfil dos pareceres emitidos para os antimicrobianos de reserva terapêutica utilizados durante o tratamento dos pacientes do estudo.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
ESBL	Beta Lactamase de Espectro Estendido
IQG	Instituto Qualisa de Gestão
ISGH	Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
MRI	Ressonância Magnética por Imagem
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
TSA	Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos
TSO	Terapia Sequencial Oral
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VRE	Enterococcus Resistente a Vancomicina

LISTA DE SÍMBOLOS

g	gramas
EV	endovenoso
h	horas
mg	miligramas
µg	microgramas
®	marca registrada
%	porcentagem
n	quantidade
≥	maior ou igual
≤	menor ou igual
R\$	reais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo geral	16
2.2	Objetivos específicos.....	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1	Osteomielite	17
3.1.1	Definição e classificação.....	17
3.1.2	Epidemiologia.....	18
3.1.3	Etiologia.....	18
3.1.4	Fatores de risco.....	19
3.1.5	Quadro clínico.....	19
3.1.6	Diagnóstico e exames.....	20
3.1.7	Tratamento.....	20
3.2	Antimicrobianos.....	21
3.2.1	Histórico e uso irracional de antimicrobianos.....	21
3.2.2	Resistência bacteriana.....	22
3.3	Programa de gerenciamento de antimicrobianos.....	23
3.3.1	Estratégias.....	24
3.3.1.1	Terapia sequencial oral (TSO)	24
3.3.1.2	Culturas e teste de sensibilidade aos antimicrobianos.....	24
3.3.1.3	Parecer da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.....	24
3.3.1.4	Escalonamento e Descalonamento.....	24
3.3.1.5	Gestão de tempo de tratamento.....	24
3.3.2	Atuação do farmacêutico no programa de gerenciamento de antimicrobianos...	25
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
4.1	Tipo de estudo.....	26
4.2	Características do hospital.....	26
4.3	População e período de estudo.....	26
4.4	Crítérios de inclusão e exclusão.....	26
4.4.1	Crítérios de inclusão.....	26
4.4.2	Crítérios de exclusão.....	26

4.5	Coleta de dados.....	26
4.6	Variáveis do estudo.....	27
4.7	Análise dos dados.....	28
4.8	Método utilizado para calcular a economia.....	28
4.9	Aspectos éticos.....	28
5	RESULTADOS	29
6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO.....	40
	REFERÊNCIAS	42
	ANEXO A – ANTIMICROBIANOS DE RESERVA TERAPÊUTICA QUE REQUEREM PARECER DA COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR.....	47
	ANEXO B – PARECER APROVADO PELO COMITÊ DE ÉTICA.....	48
	ANEXO C – DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO.....	49
	ANEXO D – CARTA DE ANUÊNCIA.....	50

1 INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são moléculas que têm como finalidade a profilaxia e o tratamento de infecções e por isso são amplamente utilizados, principalmente em hospitais. A problemática se resume no seu uso irracional, pois alguns fatores como a utilização indevida de antimicrobianos, baixas concentrações séricas necessárias para o tratamento do microrganismo causador da infecção e o tempo de tratamento prolongado, resultam no surgimento de microrganismo resistentes, ou melhor, cepas resistentes (PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015). Com isso, há o surgimento da piora clínica do paciente, resultando em aumento do tempo de internação e consequentemente mais gastos financeiros, como no pagamento de honorários e materiais médico hospitalares utilizados (ELIOPOULOS; COSGROVE; CARMELI, 2003; MCGOWAN JUNIOR, 2001).

Algumas doenças podem se apresentar como potencializadora de resistência microbiana, um exemplo é a osteomielite, devido ao seu tratamento prolongado e dificuldades no manejo terapêutico (LIMA *et al.*, 2014). A osteomielite é definida como uma infecção que ocorre no tecido ósseo e que pode ser causada por bactérias, fungos e micobactérias (MOMODU; SAVALIYA, 2020).

Esse tipo de infecção é dividida, de acordo com a classificação de Waldvogel, em: osteomielite hematogênica, osteomielite secundária a um foco adjacente de infecção e osteomielite associada a insuficiência vascular periférica. A osteomielite ainda pode ser classificada quanto ao tempo, podendo ser aguda ou crônica (LIMA *et al.*, 2014). Alguns fatores de risco são o abuso de nicotina, abuso de álcool, obesidade e diabetes mellitus (BIRT *et al.*, 2017).

Assim, para mitigar o uso irracional de antimicrobianos, a seleção de cepas resistentes e os custos envolvidos no tratamento de infecções, principalmente as infecções graves no ambiente hospitalar, foram elaboradas algumas iniciativas, como o programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos, que se utiliza de estratégias que empregam o uso do medicamento correto, na dose correta, para a indicação devida com respaldo de especialistas e exames de cultura. Nesse programa, a atuação do farmacêutico, por ser um profissional conhecedor dos medicamentos, torna-se de suma importância para implantação e sucesso da operação, assim como implantação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), que orienta no tratamento das infecções (BRASIL, 2017).

Algumas das principais estratégias abordadas por esse programa é a Terapia Sequencial Oral (TSO), em que há troca da via endovenosa pela oral, porém, mantendo o mesmo princípio ativo, contribuindo assim, para diminuir os riscos de flebite e outros

agravos, assim como a redução de custos. A solicitação de cultura é outra estratégia importante e objetiva identificar o microrganismo e sua sensibilidade aos antimicrobianos por meio do TSA (Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos) direcionando o tratamento e reduzindo a resistência antimicrobiana (KIMURA; ITO; ONOZAWA, 2020; MURRAY; MASUR, 2012).

Em suma, este trabalho tem como objetivo avaliar a implantação desse tipo de programa em um hospital privado de Fortaleza, Ceará, cujo público alvo será constituído por pacientes com osteomielite e cadastrados em um sistema próprio da operadora de planos de saúde. Assim, pode-se avaliar o programa de gerenciamento do uso de antimicrobiano no hospital, a aceitabilidade pela equipe multiprofissional e a redução de gastos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar as estratégias do programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos no tratamento da osteomielite em um hospital privado de Fortaleza, Ceará, pertencente à uma Operadora de Planos de Saúde.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as características demográficas das condições de saúde e dos cuidados recebidos no serviço de saúde dos pacientes que apresentaram osteomielite durante o período de estudo;
- Analisar o perfil e os materiais das culturas solicitadas, os gêneros dos microrganismos isolados e os prováveis tipos de resistência;
- Identificar os principais antimicrobianos, suas classes e o seu tempo de tratamento;
- Avaliar os tipos de intervenções solicitadas pelo programa e sua aceitabilidade pelos médicos;
- Quantificar a economia das estratégias do programa no tratamento da osteomielite na operadora de planos de saúde;
- Avaliar o impacto econômico das estratégias do programa no tratamento da osteomielite na instituição, de acordo com o tipo de intervenção;
- Identificar o perfil dos pareceres da CCIH.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Osteomielite

3.1.1 Definição e classificação

Osteomielite é um tipo de infecção que ocorre no tecido ósseo, gerando respostas inflamatórias agudas ou crônicas, e que pode ser causado por bactéria, fungos ou micobactérias (MOMODU; SAVALIYA, 2020).

O principal sistema de classificação da osteomielite e o mais difundido é a classificação elaborada por Waldvogel em 1970. Esse sistema teve como base para sua elaboração a fisiopatologia e o tempo de duração da osteomielite, colaborando assim, para auxiliar no tratamento clínico do paciente (LIMA *et al.*, 2014).

Na classificação de Waldvogel a osteomielite pode ser diferenciada por causa do surgimento da infecção e quanto ao tempo de duração. Na causa do surgimento da infecção, ela pode ser hematogênica, quando a bactéria é transportada pelo sangue até o tecido ósseo; pode ser adjacente a um foco de infecção, quando o microrganismo causador da infecção chega no tecido ósseo a partir de outro sítio de infecção, como no caso de infecções decorrentes de implantes ortopédicos e pode ser associada a insuficiência vascular, quando osteomielite surge juntamente com baixo suprimento sanguíneo, como no caso de pé diabético e hanseníase. Quanto ao tempo de duração, a osteomielite pode ser classificada em aguda, quando há sinais de inflamação, necrose, pus, liberação de fragmento tecidual e ocorrência de trombose nas arteríolas e vênulas ou pode ser classificada em crônica, quando há vários eventos de crises agudas, com maior extensão de inflamação, necrose e ativação dos osteoclastos (BIRT *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2014).

Outro sistema de classificação bastante difundido é o que foi elaborado por Cierny e Mader em 1984, tendo como base os fatores fisiológicos do paciente e a localização óssea comprometida, contribuindo assim, para o tratamento cirúrgico. Se referindo aos fatores fisiológicos do paciente eles podem ser classificados em pacientes saudáveis, os quais não possuem comorbidades; pacientes com efeitos sistêmicos, nesse caso entram os que possuem histórico de diabetes, álcool e imunodeficientes; pacientes com efeito local, como escara, celulite e outros comprometimentos delimitados; pacientes que possuem tanto efeitos locais como sistêmicos e pacientes com múltiplas comorbidades, representado por aqueles casos em que o paciente não apresenta o mínimo aceitável de quadro clínico para o tratamento, ou melhor, o tratamento neste estado possui altos riscos e não é bem tolerado pelo paciente. No

caso da parte anatômica do osso comprometida a classificação de Cierny e Mader expõe como acometimento medular, quando a infecção se mantém apenas na região medular; acometimento superficial, apenas na região externa do osso; acometimento localizado, se identificada apenas na parte cortical, apresentando bordas definidas e estabilidade biomecânica e por fim, acometimento difuso, quando há destruição extensiva do osso resultando em comprometimento biomecânico e instabilidade antes ou depois do desbridamento (BIRT *et al.*, 2017; CALHOUN, MANRING, SHIRTLIFF, 2009; HEITZMANN *et al.*, 2019; LIMA *et al.*, 2014).

3.1.2 Epidemiologia

De acordo com um estudo realizado entre os cidadãos de Minnesota, houve um aumento da média de casos da osteomielite por ano de 11,4 por 100.000 pessoas no período de 1969 a 1979 para 24.4 por 100.000 pessoas no período de 2000 a 2009 (KREMERS *et al.*, 2015).

O estudo de Schmidt e Swiontkowski (2000) informou que a osteomielite por inoculação direta apresentou um aumento expressivo nas últimas décadas, podendo ter como causa o aumento de implantes ortopédicos e o aumento de acidentes com alto impacto. Em crianças abaixo de 13 anos houve uma diminuição de casos da osteomielite hematogênica aguda (BLYTH *et al.*, 2001; BRADY *et al.*, 2006). Em osteomielite desenvolvida em um sítio adjacente ao foco de infecção os homens apresentam maior incidência do que as mulheres devido a maior exposição a risco como acidentes automobilísticos, por exemplo, que resultam em fraturas expostas propensas a infecções (KREMERS *et al.*, 2015; MÜLLER *et al.*, 2003).

3.1.3 Etiologia

O tecido ósseo é apresentado como um tecido resistente a infecções e, por isso, para que ocorra a osteomielite, devem ser avaliados a relação entre os fatores inerentes do tipo de infecção, as características do paciente e tanto a carga quanto a virulência do patógeno (BRADY *et al.*, 2006).

Os principais microrganismos causadores da osteomielite no ser humano são as bactérias. Entre elas as mais comuns são os *Staphylococcus*, seguido de *Enterobacteriaceae* spp. e *Pseudomonas* spp. (GOGIA *et al.*, 2009). O *Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais identificado em culturas, tanto de amostras coletadas da osteomielite aguda como da crônica, e o mais frequente independentemente da idade, seja em adultos ou em crianças. Além disso, o *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) vem ao longo dos anos

se tornando mais comum e alguns dos motivos são o rápido desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos e a alta produção de fatores de resistência (GOMES; PEREIRA; BETTENCOURT, 2013; JORGE; CHUEIRE; ROSSIT, 2010; KAPLAN, 2005).

Nos casos de infecções crônicas, alguns outros patógenos a serem isolados podem ser *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus epidermidis*. Além disso, osteomielite causada por bactérias anaeróbicas, como *Propionibacterium acnes* e *Fusobacterium spp*, estão cada vez mais se tornando frequentes e quando são patógenos identificados em osteomielite causada por insuficiência vascular, elas contribuem para um acometimento polimicrobiano (JORGE; CHUEIRE; ROSSIT, 2010).

No caso da osteomielite causada por fungos ou micobactérias, a literatura mostra que são encontrados em casos raros no qual geralmente o paciente se encontra imunodeficiente (KOHLE; HADLEY, 2005).

3.1.4 Fatores de risco

Entendendo fatores de risco como fatores que facilitam o surgimento de algo, o próprio sistema de classificação de Cierny e Mader classifica alguns fatores de risco para o desenvolvimento da osteomielite em fatores sistêmicos e locais. Alguns fatores sistêmicos podem ser as doenças imunológicas, desnutrição, falência renal e hepática, diabetes mellitus e idade. No caso de fatores locais, alguns podem ser as artrites, o abuso de tabaco, linfedema crônico e comprometimento dos pequenos vasos (CALHOUN, MANRING, SHIRTLIFF, 2009; MOMODU; SAVALIYA, 2020).

3.1.5 Quadro clínico

O quadro clínico da osteomielite é apresentado como inespecífico, pode surgir dor crônica, mal estar, dificuldade de cicatrização, porém, algumas particularidades podem ser evidenciadas. A osteomielite hematogênica aguda é mais comum em crianças. Isso ocorre porque as crianças, ainda em estado de desenvolvimento ósseo, possuem a região metafásica do osso ricamente vascularizada e com isso, torna-se mais susceptíveis aos diversos patógenos. Alguns sinais e sintomas bem evidentes desse tipo da osteomielite em crianças é o surgimento dentro de duas semanas, aproximadamente, de irritabilidade, eritema local, febre e sensibilidade na região acometida. No caso dos adultos, essa osteomielite acomete mais as vértebras e geralmente o paciente possui concomitantemente outras condições clínicas, como diabetes e câncer, possuindo a dor lombar como o principal sintoma (HATZENBUEHLER; PULLING, 2011).

As osteomielites crônicas geralmente se desenvolvem após um tratamento ineficaz, apresentando bacteremia, fraturas expostas ou infecção adjacente de partes moles. Esse último, apresenta-se cada vez mais em destaque nos últimos anos por conta do crescente número de infecções causadas pelo pé diabético e de doenças vasculares, os quais quando não tratadas e contidas, favorecem um maior tempo de exposição de feridas abertas e um maior risco de infecção óssea (HATZENBUEHLER; PULLING, 2011).

3.1.6 Diagnóstico e exames

O diagnóstico da osteomielite não é fácil por conta de muitos sinais e sintomas serem semelhantes a de outras doenças, como hemoglobinopatias, tumores, febre e eritema. Geralmente o diagnóstico tem como base o resultado de culturas, amostras histopatológicas e de imagens (CALHOUN, MANRING, SHIRTLIFF, 2009).

No caso da infecção aguda, alguns marcadores inflamatórios podem ajudar, mesmo não sendo específicos, como o aumento dos níveis de proteína C reativa, leucocitose e aumento na velocidade de hemossedimentação (VHS) (HATZENBUEHLER; PULLING, 2011). Nos casos crônicos, geralmente o VHS está elevado, mas a contagem leucocitária está normal (CALHOUN, MANRING, SHIRTLIFF, 2009).

Na osteomielite hematogênica, as hemoculturas positivas reforçadas com evidências radiográficas são o suficiente para conclusão do diagnóstico, caso contrário, deverá ser realizada uma biópsia. Porém, a cultura negativa não exclui a possibilidade de infecção óssea. Alguns motivos podem contribuir para uma cultura negativa, como erro na coleta e meio de cultura inviável para o crescimento do patógeno. Um teste mais sensível e específico, nesses casos, pode ser a detecção por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) (CALHOUN, MANRING, SHIRTLIFF, 2009).

Os exames de imagem mais utilizados são os exames de Ressonância Magnética por Imagem (MRI), cintilografia óssea usando tecnécio-99m e exames de radiografia. Esses exames são usados para determinar as características do tipo de infecção e descartar outras possíveis causas (HATZENBUEHLER; PULLING, 2011).

3.1.7 Tratamento

O tratamento da osteomielite deve ter como respaldo o teste de culturas e o TSA. Além disso, o antimicrobiano de escolha deve ter boa penetração óssea e ser de espectro adequado. Existem casos em que a cultura pode resultar em falso negativo e assim, um

tratamento empírico com uso de antimicrobianos de larga escala é recomendado (HATZENBUEHLER; PULLING, 2011; LIMA *et al.*, 2014).

A identificação do patógeno é de suma importância para escolha do tratamento com antimicrobianos. Sendo o patógeno *Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina tem como a primeira linha de tratamento o uso de oxacilina de 1 a 2 gramas (g) endovenoso (EV) a cada 4 horas (h) ou cefazolina, de 1 a 1,5g EV a cada 6h e como tratamento alternativo pode ser usado ceftriaxona 2g EV a cada 24h ou clindamicina 600 miligramas (mg) a cada 6h. No caso de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) o tratamento recomendado seria o uso de vancomicina 1g EV a cada 12h ou para pacientes com alergia à vancomicina, pode ser utilizado linezolida 600mg EV a cada 12h, tendo fluoroquinolonas como alternativa. Caso o patógeno seja *Pseudomonas aeruginosa*, a primeira linha de tratamento é cefepima 2g EV de 8h ou 12h adicionado a ciprofloxacino 400 mg EV de 8h ou 12h, ou piperacilina-tazobactam 3,375g EV a cada 6h associado a ciprofloxacino 400 mg EV a cada 12h. Em anaeróbicos, a preferência é de clindamicina 600 mg a cada 6h ou ticarcilina-clavulonato 3,1g EV a cada 4h (HATZENBUEHLER; PULLING, 2011).

Em complemento à terapia antimicrobiana, a abordagem cirúrgica algumas vezes é fundamental para o sucesso do tratamento e na presença de abscesso, ela é obrigatória. Alguns exemplos de tratamento cirúrgico podem ser a punção, cirurgia aberta, artroscopia e o enxágue. A oxigenoterapia hiperbárica é um tratamento que pode auxiliar na contenção da infecção, inflamação e da isquemia celular. Nessa terapia o paciente fica exposto a taxas elevadas de oxigênio dentro de uma câmara específica e por meio do aumento da pressão o oxigênio se dissolve no sangue durante a inalação. O aumento de oxigênio dissolvido no sangue contribui para que os leucócitos possam combater com mais eficácia as bactérias, diminuindo os mediadores pró-inflamatórios e ainda contribuindo para revascularização nos lugares onde havia isquemia (LIMA *et al.*, 2014).

3.2 Antimicrobianos

3.2.1 Histórico e uso irracional de antimicrobianos

Os microrganismos são seres extremamente pequenos, chegando a escala de microgramas (μg) e por isso, apenas no século XVII, com a descoberta e utilização do microscópio, foi possível a identificação e o possível estudo desses seres, o que conduziu a um maior entendimento de muitas doenças que tinham como motivo as infecções decorridas desses microrganismos (MISHRA; CHAUHAN, 2016).

Em Londres, no século XX, o bacteriologista Alexander Fleming, ao voltar de suas férias, observou que em determinada cultura bacteriana houve crescimento de fungos e que em seu redor foi formado um halo onde as bactérias não cresciam. Ao identificar a substância a denominou de penicilina, já que era uma substância produzida por um fungo do gênero *Penicillium* spp. (GAYNES, 2017). Em 1944, a penicilina já tinha sido fabricada em larga escala e usada em muitos soldados e civis afligidos pela guerra, os prevenindo de possíveis infecções letais (LOBANOVSKA; PILLA, 2017). A partir de então começou a ser denominada de antibióticos as substâncias obtidas de formas naturais (GAYNES, 2017).

Ao longo do tempo foram surgindo novos antimicrobianos, novas classes e cada vez mais governos, empresas e cientistas se voltaram ao desenvolvimento e descoberta de novas substâncias que seriam a solução para o tratamento de diversas infecções. Porém, cada vez mais abriu-se espaço para o uso abusivo desses medicamentos, tendo como resultado microrganismos resistentes aos antimicrobianos (LOBANOVSKA; PILLA, 2017).

O uso de antimicrobianos resulta em uma pressão seletiva nos microrganismos, o que demonstra ser um processo normal e natural ao utilizar esses medicamentos. Porém, tal processo é acelerado quando seu uso é excessivo, com concentrações abaixo do necessário e principalmente quando sua indicação é inapropriada, como no caso de bactérias potencialmente resistentes (PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015).

Microrganismos que possuem ou desenvolvem resistência aos antimicrobianos geram impactos econômicos, aumentando a demanda na produção de novos medicamentos e aumentando os gastos com os honorários, materiais e recursos utilizados. Além disso, a probabilidade de infecções cruzadas, ou seja, um microrganismo gerador de uma infecção ser carregado até outro paciente, e a probabilidade de mortalidade e morbidade aumentam cada vez mais (ELIOPOULOS; COSGROVE; CARMELI, 2003; MCGOWAN JUNIOR, 2001).

3.2.2 Resistência Bacteriana

As bactérias, principais patógenos causadores da osteomielite, apresentam capacidades para adquirirem resistência aos antimicrobianos. Os principais mecanismos de resistência desses microrganismos são aqueles que limitam a absorção do fármaco por modificação na permeabilidade celular ou por bombas de efluxo, os que modificam o sítio de ação e os que resultam na destruição ou modificação do fármaco (DURANTE-MANGONI; ANDINI; ZAMPINO, 2019; LOUREIRO *et al.*, 2016). Os perfis de resistência mais importante são:

Beta Lactamase de Espectro Estendido (ESBL)

Tipo de resistência bacteriana que se destaca na produção de enzimas (beta lactamases) destruidoras de alguns fármacos que apresentam na sua estrutura química o anel beta lactâmico, como penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos (KARAIKOS; GIAMARELLOU, 2020).

Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC),

Resistência na qual o microrganismo degrada o anel β -lactâmico de alguns fármacos, porém tem um espectro maior que a ESBL, podendo degradar, além de penicilinas cefalosporinas e monobactâmicos, também possui ação contra os carbapenêmicos (DIENSTMANN *et al.*, 2010; DOI; PATERSON, 2015).

Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina (MRSA)

Staphylococcus aureus é uma das bactérias mais perigosas causadoras de infecções em ambiente hospitalar, principalmente quando identificada como MRSA (MEJÍA; ZURITA; GUZMÁN-BLANCO, 2010). Esse outro tipo de resistência, além da oxacilina, pode apresentar resistência a grande parte dos β -lactâmicos e aumenta consideravelmente a probabilidade de morte do paciente infectado (MARQUES; ABBADE, 2020).

Enterococcus Resistente à Vancomicina (VRE).

Embora *Enterococcus* spp. esteja presente no trato gastrointestinal o surgimento de VRE aumenta a cada ano e a preocupação se torna cada vez maior por conta da sua resistência à Vancomicina, medicamento de escolha no tratamento de muitas infecções, como no caso de paciente infectados por MRSA (CETINKAYA; FALK; MAYHALL, 2000).

3.3 Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos

Tendo em vista a problemática do surgimento de microrganismos cada vez mais resistente e de infecções que favorecem essa resistência, no final do século XX, alguns países implementaram sistemas e programas que pudessem promover estratégias de controle do uso de antimicrobianos e no qual, o profissional farmacêutico fosse de suma importância (DYAR *et al.*, 2017).

3.3.1 Estratégias

3.3.1.1 Terapia Sequencial Oral (TSO)

A TSO é uma estratégia na qual o antimicrobiano de via endovenosa é alternado para via oral, mantendo o mesmo princípio ativo (KIMURA; ITO; ONOZAWA, 2020). Os critérios para fazer essa alternância são: disponibilidade de nutrição enteral, aceitabilidade do paciente por outros medicamentos de via oral, leucócitos em declínio e dentro da normalidade, ausência de febre nas últimas 48h, padrão respiratório normalizado e biodisponibilidade do medicamento oral ser semelhante a forma endovenosa (CYRIAC; JAMES, 2014).

3.3.1.2 Culturas e teste de sensibilidade aos antimicrobianos

Uma das estratégias mais utilizadas em clínicas e hospitais para isolar o patógeno causador da infecção é a aplicação do meio de cultura, no qual pode ser adicionado o TSA para identificar a sensibilidade ou tipo de resistência do microrganismo, favorecendo, um direcionamento para o tratamento (BIRT *et al.*, 2017).

3.3.1.3 Parecer da CCIH

Os pareceres emitidos pela CCIH têm como objetivo auxiliar o tratamento com antimicrobianos, avaliando as condições clínicas, laboratoriais e custos, para que o tratamento seja respaldado por meio da análise criteriosa de infectologistas (DORON; DAVIDSON, 2011).

3.3.1.4 Escalonamento e Descalonamento

Esta estratégia é utilizada para direcionar a linha de tratamento com antimicrobianos por meio do resultado de culturas e TSA, alternando a classe e o espectro do antimicrobiano. Com isso, o tratamento torna-se mais direcionado ao patógeno envolvido, havendo também, redução de custos (GRUNWALD *et al.*, 2014).

3.3.1.5 Gestão de tempo de tratamento

O monitoramento por meio eletrônico é fundamental para manter uma linha de tratamento mais acessível a toda equipe multiprofissional e para emissão de sinalizações, principalmente a de tempo, em que o antimicrobiano administrado é monitorado constantemente para não exceder os dias de uso previsto para o tratamento (GRUNWALD *et al.*, 2014).

3.3.2 Atuação do Farmacêutico no Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos

Ao longo dos anos, durante o desenvolvimento de programas de gerenciamento de antimicrobianos, há uma crescente participação e liderança de farmacêuticos, especialistas em doenças infectocontagiosas e especialistas em microbiologia clínica. O farmacêutico por sua vez, como um profissional conhecedor do uso dos medicamentos, torna-se de suma importância para implantação e sucesso desses programas (DORON; DAVIDSON, 2011; DYAR *et al.*, 2017).

O farmacêutico pode avaliar as prescrições, interagir e compartilhar seu conhecimento com a equipe multiprofissional, além de poder sugerir intervenções na terapia quando necessário. Em alguns hospitais o farmacêutico é o responsável por dosar e monitorar certos antimicrobianos e ajustar a dose, ou solicitar o ajuste. Além disso, pode promover sessões de ensino para equipe (BRASIL, 2017; DORON; DAVIDSON, 2011; DYAR *et al.*, 2017; OURGHANLIAN *et al.*, 2020).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo retrospectivo, descritivo e quantitativo.

4.2 Características do hospital

Trata-se de um hospital privado, de grande porte, credenciado à uma operadora de planos de saúde, sendo de referência nacional para procedimentos de alta complexidade e com mais de 330 leitos. Atende pacientes com perfil de tratamento cirúrgicos, cardiológicos, pediátricos, neonatos, obstétricos, oncológicos e entre outros. Além disso, o hospital possui desde 2012 o selo de Acreditação Internacional Canadense realizada pelo Instituto Qualisa de Gestão (IQG).

4.3 População e período de estudo

Pacientes que apresentaram osteomielite durante o período de internação em um hospital privado de Fortaleza, Ceará, nos anos de 2015 a 2019 e que receberam tratamento de antimicrobianos sob monitoramento do programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

4.4.1 Critérios de inclusão

Pacientes cadastrados no sistema próprio da operadora de planos de saúde, atendidos nos anos de 2015 a 2019, que tiveram diagnóstico de osteomielite e que receberam tratamento com base na antibioticoterapia.

4.4.2 Critérios de exclusão

Pacientes menores de 18 anos e os antimicrobianos utilizados durante a internação exclusivamente para outra indicação, sem ser osteomielite. Para a análise das culturas, foram excluídas as coletas de swab perianal por se tratarem de colonização.

4.5 Coleta de dados

Os pacientes internados sob o uso de antibioticoterapia, são acompanhados por uma equipe multiprofissional, dentre eles farmacêuticos e estagiários de uma operadora de plano de saúde através da Área de Assistência e Auditoria Farmacêutica. Estes, por meio de

prontuários eletrônicos, cadastram os pacientes e atualizam os seus dados por meio de um sistema próprio da operadora, o que torna possível as solicitações de intervenções. Essas intervenções são enviadas e analisadas por médicos auditores e farmacêuticos clínicos, seguindo para o médico assistente, podendo este efetivar ou não a solicitação.

Os dados cadastrados e atualizados dos pacientes na plataforma são: guia hospitalar, leito, hipótese diagnóstico da admissão, tipo de desfecho, data de desfecho, nome do medicamento, concentração, posologia, data de início e término, via de administração, indicação, tipo de tratamento, topografia, local de prescrição, médico prescritor, parecer da CCIH, solicitação de cultura, tipo de cultura, TSA, intervenções, comorbidades, dados clínicos (dieta, leucograma, proteína C reativa, temperatura corporal) e procalcitonina.

4.6 Variáveis do estudo

Os dados coletados são separados por meio de relatórios de características demográficas das condições de saúde e cuidados recebidos no serviço de saúde; relatórios de microbiologia e de uso de antimicrobianos. Segue na tabela 1 as variáveis utilizadas no estudo.

Tabela 1 - Tipos de relatórios e suas variáveis utilizadas no estudo

TIPO DE RELATÓRIO	VARIÁVEIS
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DAS CONDIÇÕES DE SAÚDE E CUIDADOS RECEBIDOS NO SERVIÇO DE SAÚDE	Sexo; idade; dias de internação; desfecho e comorbidades
MICROBIOLÓGICO	Culturas solicitadas; materiais de culturas; tipos de microrganismos isolados; gêneros mais prevalentes e perfil de resistência sugestiva
ANTIMICROBIANOS	Tempo de tratamento; tipos de antimicrobianos; classes farmacológicas; solicitações de intervenção; economia das intervenções; perfil dos pareceres da CCIH e sua taxa de adesão

Fonte: elaborada pelo autor.

Vale salientar que os exames de cultura podem não realizar os testes para enzimas de resistência, portanto, foi padronizado a resistência conforme abaixo:

1. Sugestiva de ESBL: Bactérias gram negativas resistentes as cefalosporinas (como ceftriaxona, ceftazidima e cefepima);

2. Sugestiva de KPC: Bactérias gram negativas resistentes aos carbapenêmicos (meropenem e ertapenem);
3. Sugestivo de VRE: *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina;
4. Sugestivo de MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina.

4.7 Análise dos dados

Com base nos dados cadastrados, no sistema próprio da operadora de planos de saúde, foram emitidos relatórios no programa Microsoft Excel® 2013 com objetivo de tabular os dados e representá-los neste trabalho na forma de tabelas. Os pacientes foram filtrados de acordo com critérios de inclusão e exclusão. Vale salientar que os antimicrobianos de reserva terapêutica para quais foram emitidos os pareceres da CCIH estão no anexo A.

4.8 Método utilizado para calcular a economia

Os valores das economias foram calculados por meio da subtração do custo da terapia prevista, caso a intervenção solicitada não fosse aceita, menos o custo da terapia com a intervenção. No caso do escalonamento, sua intervenção resulta em prováveis custos adicionais, já que o antimicrobiano com maior espectro tende a ser mais caro que o de menor espectro. Vale salientar que os valores foram retirados da tabela de pagamentos da Operadora e, portanto, se refere aos valores pagos nos períodos em que foram utilizados os medicamentos.

4.8 Aspectos éticos

Este trabalho faz parte da pesquisa “Programa de Gestão Clínica do uso de antimicrobianos (stewardship) em uma operadora de planos de saúde” e teve aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar (ISGH) pelo número do CAAE: 20508519.4.0000.5684 e número do parecer: 3.681.355, o qual se encontra no anexo B. Além disso, a devida instituição autorizou o uso de seus dados com finalidade para pesquisa estando sob aprovação da declaração de fiel depositário (anexo C) e da carta de anuência (anexo D).

5 RESULTADOS

Foram levantados os dados do perfil de 182 internações no período de 2015 a 2019, sendo os homens 113 (62,09%) os que apresentaram maior frequência de internações do que as mulheres 69 (37,91%).

Na variável idade o perfil de internações demonstrou um valor maior na faixa etária de 69 até 78 anos (25,82%), seguido de 59 até 68 anos (23,08%) e 49 até 58 anos de idade (17,58%), de acordo com a tabela 2.

Tabela 2 - Perfil de internações quanto a faixa etária dos pacientes inseridos no estudo.

IDADE (ANOS)	N	%
19 - 28	8	4,40
29 - 38	14	7,69
39 - 48	13	7,14
49 - 58	32	17,58
59 - 68	42	23,08
69 - 78	47	25,82
79 - 88	17	9,34
89 - 98	8	4,40
≥ 99	1	0,55
Total	182	100

Fonte: elaborada pelo autor.

Sobre os dias de internação, observou-se uma média de 42 dias, com desvio padrão de 42,82, menor tempo de internação de 5 dias e maior tempo de internação de 380 dias. Quanto aos desfechos, de acordo com a tabela 3, alta apresentou 80,77%, óbito 13,74% e transferência para internação domiciliar 5,49%.

Tabela 3 - Perfil de internações quanto ao desfecho dos pacientes inseridos no estudo.

DESFECHO	N	%
Alta	147	80,77
Óbito	25	13,74
Transferência para internação domiciliar	10	5,49
Total	182	100

Fonte: elaborada pelo autor.

Na tabela 4, referente às comorbidades, demonstrou-se que diabetes mellitus (20,24%) e hipertensão essencial (19,03%) tiveram uma maior frequência. Além disso, com o levantamento dos dados, 41,30% das internações não apresentaram relato de comorbidades no sistema, podendo ter como causa erro na coleta de dados ou não constatação da comorbidade do paciente no prontuário.

Tabela 4 - Perfil de internações quanto as comorbidades dos pacientes do estudo.

COMORBIDADES	N	%
Diabetes mellitus	50	20,24
Hipertensão essencial	47	19,03
Cardiopatía	15	6,07
Insuficiência renal	14	5,67
Câncer	6	2,43
Hipotireoidismo	4	1,62
Outros	9	3,64
Sem relato de comorbidades no sistema	102	41,30
Total	247	100

Fonte: elaborada pelo autor.

Cada infecção possui suas particularidades, incluindo a osteomielite. Com isso, foram levantados os dados referentes ao perfil das culturas e dos microrganismos isolados, os quais direcionaram o tratamento da infecção. A tabela 5 demonstra o perfil das culturas solicitadas, sendo que o total de solicitações foram de 371 culturas, sendo 194 (52,29%) culturas negativas e 177 (47,71%) positivas.

Tabela 5 - Perfil das culturas solicitadas dos pacientes inseridos no estudo.

CULTURAS	N	%
Culturas negativas	194	52,29
Culturas positivas	177	47,71
Total	371	100

Fonte: elaborada pelo autor.

Na tabela 6 observa-se o perfil dos materiais de culturas, sendo que hemoculturas (31,00%), material de tecido/ósseo/ferida (29,38%) e urocultura (18,60%) foram os que apresentaram maior frequência nas solicitações.

Tabela 6 - Perfil dos materiais de culturas solicitados aos pacientes do estudo.

MATERIAIS DE CULTURAS	N	%
Hemocultura	115	31,00
Material de tecido/ósseo/ ferida	109	29,38
Urocultura	69	18,60
Material do trato respiratório	32	8,63
Outros	28	7,55
Ponta de cateter	18	4,85
Total	371	100

Fonte: elaborada pelo autor.

No tratamento da osteomielite é de suma importância saber o tipo de microrganismo causador da infecção e o gênero a qual pertence. Com base nisso, a tabela 7 e 8 foram elaboradas com essas respectivas variáveis, sendo as bactérias gram negativas (65,54%) as mais frequentes na osteomielite e o perfil quanto ao gênero as *Pseudomonas* spp.

(17,51%) foi a mais frequente, seguido de *Klebsiella* spp. (14,69%), *Candida* não-albicans (9,04%), *Enterococcus* spp. (9,04%) e *Escherichia* spp. (9,04%).

Tabela 7 - Perfil dos tipos de microrganismos isolados dos pacientes do estudo.

TIPOS DE MICRORGANISMOS	N	%
Bactérias GRAM negativas	116	65,54
Bactérias GRAM positivas	40	22,60
Fungo	21	11,86
Total	177	100

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 8 - Perfil do gênero dos microrganismos isolados dos pacientes do estudo.

GÊNERO	N	%
<i>Pseudomonas</i> spp.	31	17,51
<i>Klebsiella</i> spp.	26	14,69
<i>Candida</i> não-albicans	16	9,04
<i>Enterococcus</i> spp.	16	9,04
<i>Escherichia</i> spp.	16	9,04
<i>Acinetobacter</i> spp.	11	6,21
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	5,65
<i>Proteus</i> spp.	8	4,52
<i>Staphylococcus</i> não-aureus	7	3,95
<i>Enterobacter</i> spp.	6	3,39
<i>Serratia</i> spp.	6	3,39
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	6	3,39
<i>Candida albicans</i>	5	2,82
<i>Morganella</i> spp.	5	2,82
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	3	1,69
<i>Burkholderia</i> spp.	2	1,13
<i>Achromobacter</i> spp.	1	0,56
<i>Aeromonas</i> spp.	1	0,56
<i>Streptococcus</i> spp.	1	0,56
Total	177	100

Fonte: elaborada pelo autor.

A osteomielite pode apresentar microrganismos com certos tipos de resistência. A tabela 9 demonstra o perfil de resistência sugestiva, sendo o total de 73 tipos. A mais frequente foi a ESBL (50,68%), seguido de KPC (45,21%), MRSA (2,74%) e VRE (1,37%).

Tabela 9 - Perfil de resistência sugestiva dos microrganismos isolados dos pacientes do estudo.

RESISTÊNCIA SUGESTIVA	N	%
ESBL	37	50,68
KPC	33	45,21
MRSA	2	2,74
VRE	1	1,37
Total	73	100,00

Fonte: elaborada pelo autor.

A tabela 10, apresenta o perfil de tempo de uso dos antimicrobianos, sendo maioria utilizado até 7 dias (26,79%), seguido de maior ou igual a 22 dias (24,49%) e do uso de 11 a 14 dias (20,92%). Além disso, a média foi de 17 dias, sendo 84 o máximo de dias e 1 o mínimo.

Tabela 10 - Perfil de tempo de uso em dias dos antimicrobianos utilizados nos pacientes do estudo.

PERFIL DE TEMPO DE USO (DIAS)	N	%
≤ 7	105	26,79
8 - 10	58	14,80
11 - 14	82	20,92
15 - 21	51	13,01
≥ 22	96	24,49
Média	17	-
Máximo	84	-
Mínimo	1	-

Fonte: elaborada pelo autor.

Conforme a tabela 11, os antimicrobianos mais utilizados foram o meropenem (16,33%), piperacilina + tazobactam (10,46%), teicoplanina (9,95%), vancomicina (9,69%), daptomicina (9,44%), ciprofloxacino (6,89%), clindamicina (5,36%), ertapenem (3,83%) e oxacilina (3,57%).

Tabela 11 - Perfil dos antimicrobianos utilizados nos pacientes do estudo (continua).

ANTIMICROBIANOS	N	%
Meropenem	64	16,33
Piperacilina + tazobactam	41	10,46
Teicoplanina	39	9,95
Vancomicina	38	9,69
Daptomicina	37	9,44
Ciprofloxacino	27	6,89
Clindamicina	21	5,36
Ertapenem	15	3,83
Oxacilina	14	3,57
Tigeciclina	11	2,81
Cefepima	10	2,55
Linezolida	10	2,55
Polimixina B	9	2,30
Ceftriaxona	8	2,04
Amicacina	7	1,79
Fluconazol	6	1,53
Metronidazol	5	1,28
Micafungina	5	1,28
Gentamicina	4	1,02
Ampicilina + sulbactam	3	0,77
Rifampicina	3	0,77
Amoxicilina + ácido clavulânico	2	0,51

Tabela 11 - Perfil dos antimicrobianos utilizados nos pacientes do estudo (conclusão).

ANTIMICROBIANOS	N	%
Azitromicina	2	0,51
Ceftarolina	2	0,51
Ceftazidima + avibactam	2	0,51
Polimixina E	2	0,51
Sulfametoxazol + trimetoprima	2	0,51
Albendazol	1	0,26
Anidulafungina	1	0,26
Ceftazidima	1	0,26
Total	392	100

Fonte: elaborada pelo autor.

De acordo com a tabela 12 os carbapenêmicos (20,15%) obtiveram uma maior frequência de uso no tratamento da osteomielite, seguida da classe dos glicopeptídeos (19,64%), beta lactâmicos + inibidores de beta lactamase (11,73%), lipopeptídeos (9,44%) e quinolonas (6,89%).

Tabela 12 - Perfil das classes dos antimicrobianos utilizados nos pacientes do estudo.

CLASSE	N	%
Carbapenêmicos	79	20,15
Glicopeptídeos	77	19,64
Beta lactâmicos + inibidores de beta lactamase	46	11,73
Lipopeptídeos	37	9,44
Quinolonas	27	6,89
Lincosamidas	21	5,36
Penicilinas	14	3,57
Aminoglicosídeos	11	2,81
Gliciliclinas	11	2,81
Polimixinas	11	2,81
Cefalosporinas de 4º geração	10	2,55
Oxazolidinonas	10	2,55
Cefalosporinas de 3º geração	9	2,30
Equinocandinas	6	1,53
Triazólicos de 1º geração	6	1,53
Derivados imidazólicos	5	1,28
Cefalosporinas de 5º geração	4	1,02
Anti-tuberculostático	3	0,77
Macrolídeos	2	0,51
Sulfonamidas / pirimidinas	2	0,51
Benzimidazolicos	1	0,26
Total	392	100

Fonte: elaborada pelo autor.

No perfil dos tipos de intervenções solicitadas durante o tratamento (tabela 13) foi observado que o descalonamento apresentou 6 sinalizações e destas, 5 foram aceitas, perfazendo 83,33% de aceitabilidade. O escalonamento apresentou 4 solicitações de intervenção e 3 foram aceitas, perfazendo 75,00% de aceitabilidade. O TSO apresentou 17 solicitações e 4 aceitações (23,53%). Quanto a solicitação de tempo, ela obteve 102 solicitações com 54 aceitações (52,94%). Quanto a intervenção de mudança de teicoplanina para vancomicina a tabela abaixo demonstrou que foram realizadas 7 solicitações de intervenção, porém nenhuma foi acatada (0%). Com isso, o total de solicitações de intervenção foram 136 solicitações com 66 aceitações, perfazendo 48,53% de aceitabilidade.

Tabela 13 - Perfil dos tipos de intervenções solicitadas durante o tratamento dos pacientes do estudo.

TIPOS DE INTERVENÇÕES	SINALIZADAS	ACEITAS	%
Mudança de teicoplanina para vancomicina	7	0	0,00
Terapia sequencial oral	17	4	23,53
Tempo	102	54	52,94
Escalonamento	4	3	75,00
Descalonamento	6	5	83,33
Total	136	66	48,53

Fonte: elaborada pelo autor.

Na tabela 14, quanto a economia referente a aceitação das intervenções, o descalonamento apresentou uma economia de R\$ 11.346,08, seguida de TSO com uma economia de R\$ 3.543,35. A solicitação de escalonamento apresentou um custo incremental de R\$ 2.273,46. Além disso, a solicitação de mudança de teicoplanina para vancomicina não obteve nenhuma aceitação, por isso não foi incluída na tabela e a solicitação de tempo também não foi incluída, por conta da osteomielite ser uma infecção de longo período, e por conta disso a Área de Assistência e Auditoria Farmacêutica não utiliza essa métrica de tempo para calcular possíveis economias.

Tabela 14 - Economia referente aos tipos de intervenções solicitadas durante o tratamento dos pacientes do estudo.

TIPOS DE INTERVENÇÕES	ECONOMIA TOTAL (R\$)
Descalonamento	+ 11.346,08
Escalonamento	- 2.273,46
Terapia sequencial oral	+ 3.543,35
Total	+ 12.615,97

Fonte: elaborada pelo autor.

Quanto ao perfil dos pareceres emitidos pelos infectologistas para os antimicrobianos de reserva terapêutica (tabela 15), 18 pareceres indicavam mudança do antimicrobiano, dessas 10 foram aceitas pelo médico assistente e 8 não aceitas. 171 pareceres foram apresentados como favoráveis ao tratamento e nenhum como não favorável. Nos pareceres que indicavam a suspensão do antimicrobiano usado, total de 19 pareceres, 17 foram acatadas pelo médico assistente e 2 foram recusadas, ou seja, mesmo a CCIH sendo desfavorável ao tratamento o médico assistente prosseguiu no seu uso. Tratando-se dos pareceres que indicavam limitação ao tempo de uso do antimicrobiano administrado, total de 133 pareceres, o médico assistente acatou a decisão em 113 pareceres e 20 deles o médico utilizou por mais tempo do que o orientado pela infectologista.

Tabela 15 - Perfil dos pareceres emitidos para os antimicrobianos de reserva terapêutica utilizados durante o tratamento dos pacientes do estudo.

PERFIL DOS PARECERES	SIM	NÃO	TOTAL
Mudança do antimicrobiano	10	8	18
Favorável ao tratamento	171	0	171
Suspensão de antimicrobiano	17	2	19
Tempo de tratamento	113	20	133
Total	311	30	341

Fonte: elaborada pelo autor.

6 DISCUSSÃO

A utilização de antimicrobianos em hospitais é de suma importância para o tratamento de infecções e por isso, eles são amplamente utilizados nessas instituições. O uso desses medicamentos gera normalmente uma pressão seletiva sobre os microrganismos, os quais podem desenvolver resistência ao tratamento. A situação torna-se mais agravante quando seu uso ocorre de maneira irracional (LOUREIRO *et al.*, 2016).

Inúmeras estratégias foram elaboradas para diminuir a probabilidade do surgimento de microrganismos resistentes, surgindo assim, o programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos, que tem como um dos objetivos conter esse problema.

Por tudo isso, este trabalho teve a intenção de avaliar o programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos no tratamento de osteomielite em um hospital privado de Fortaleza, Ceará, formulando assim, dados referentes as características demográficas das condições de saúde e dos cuidados recebidos no serviço de saúde dos pacientes; dados da microbiologia; do tratamento e dos pareceres dos pacientes com osteomielite.

Este estudo demonstrou que a maioria dos pacientes acometidos com osteomielite foram adultos com faixa etária de 69 a 78 anos de idade, o que está de acordo com um estudo realizado por Momodu e Savaliya (2020). Ainda em conformidade com esta monografia, que identificou os homens como os mais acometidos pela osteomielite, e sobre as comorbidades, a diabetes e a hipertensão como as comorbidades mais frequentes, alguns estudos demonstraram maior frequência das mesmas comorbidades em pacientes com osteomielite, pois pacientes mais velhos são mais acometidos por elas, porém as razões que acometem mais os homens do que as mulheres ainda não possuem razões definidas (MOMODU; SAVALIYA, 2020; SCOBLE; REILLY; TILLOTSON, 2020). Além disso, 41,30% do perfil de internações não apresentaram relato de comorbidades no sistema, podendo ter como causa erro na coleta de dados ou não constatação da comorbidade do paciente no prontuário.

A média dos dias de internação foi de 42 dias, o que está de acordo com Momodu e Savaliya (2020), que relataram que a osteomielite apresenta vários dias de manifestação de sinais e sintomas e com isso, para o tratamento em hospitais há um maior período de tratamento do que outras doenças. Quanto ao desfecho a maioria apresentou alta hospitalar (80,77%), porém as taxas de óbito foram significativas (13,74%), o que de acordo com a literatura demonstra uma mortalidade mais alta quando associada a comorbidades, patógenos virulentos e presença de outras infecções secundárias (GOMES; PEREIRA; BETTENCOURT, 2013).

O programa de gerenciamento de antimicrobianos possui um conjunto de estratégias que tem o objetivo de fornecer o melhor tratamento com o uso de antimicrobianos, empregando o seu uso de maneira racional e reduzindo custos. Esse programa abrange as solicitações de culturas, isolamento do patógeno, TSA, uso de antimicrobianos com metas de tempo estabelecidas, solicitações de intervenções (visando otimizar o tratamento), redução de custos e o emprego de pareceres dos infectologistas.

Para todo tratamento de infecção, de acordo com o programa de gerenciamento de antimicrobianos, faz-se necessário a solicitação de culturas e do TSA (BIRT *et al.*, 2017; DYAR *et al.*, 2017). O presente estudo demonstrou que das culturas realizadas das amostras dos pacientes com osteomielite, perfazendo 371 ao todo, 177 (47,71%) foram positivas, o que de acordo com a literatura demonstra uma elevada taxa de positividade, podendo ser influenciada pela qualidade da coleta e processamento (RUSCHEL; RODRIGUES; FORMOLO, 2017). As culturas solicitadas com maior prevalência foram as hemoculturas e materiais de tecido, osso e ferida, o que tem respaldo na literatura, pois a osteomielite pode ser decorrida da infecção hematogênica e adjacente a um foco de infecção, podendo ser um sítio cirúrgico, por exemplo (BIRT *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2014).

Alguns estudos afirmam que na osteomielite o *Staphylococcus aureus* é o patógeno mais comum, e com isso, o padrão de resistência MRSA torna-se cada vez mais emergente, resultando em complicações no tratamento (GOMES; PEREIRA; BETTENCOURT, 2013; JORGE; CHUEIRE; ROSSIT, 2010; PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015). Em comparação com o estudo resultante nesta monografia o *Staphylococcus aureus* não foi o mais frequente, mas ficou entre os mais prevalentes, sendo as *Pseudomonas* spp. as mais identificadas, seguidas por *Klebsiella* spp., *Candida* não-albicans, *Enterococcus* spp., *Escherichia* spp., *Acinetobacter* spp. e só então *Staphylococcus aureus*. De acordo com a literatura esse resultado pode ser explicado, pois as *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp e *Candida* spp. podem ser os causadores da osteomielite de fonte nosocomial e podem ser associados a infecção polimicrobiana, principalmente quando *Enterococcus* spp. está presente, sendo assim, faz-se necessário estudos mais aprofundados (GOMES; PEREIRA; BETTENCOURT, 2013). Vale ressaltar que a literatura afirma que a osteomielite causada por fungos não é comum, porém, o patógeno *Candida* não-albicans foi um dos mais prevalentes, podendo ser justificado, além da possibilidade de infecção nosocomial, os pacientes estudados apresentarem outros tipos de infecções durante a internação, principalmente infecções urinárias que pela via hematogênica podem ter causado osteomielite, hipótese essa sendo respaldada pela grande prevalência de uroculturas positivas

e pela Candida estar associada a região urogenital (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010; KOHLI; HADLEY, 2005). Além disso, a prevalência do perfil das resistências também demonstrou ser diferente, sendo a ESBL e a KPC as mais frequentes, perfazendo mais de 95% das resistências encontradas na osteomielite, o que é justificável pois a maioria das bactérias isoladas foram gram negativas.

Sobre o tempo de tratamento de antimicrobianos, alguns estudos revelaram que o tempo usual era de pelo menos quatro semanas, sendo o tratamento ajustado conforme os resultados das culturas (LIMA *et al.*, 2014, PRIETO-PÉREZ *et al.*, 2014). Neste trabalho, por sua vez, revelou que 26,79% foi usado até 7 dias e a média de uso dos antimicrobianos foi de 17 dias. Esse tempo pode ser explicado por conta das possíveis culturas realizadas durante o tratamento, em que o paciente admitido pode usar geralmente um antibiótico empírico e depois da cultura ser ajustado para outro medicamento. Outra hipótese seria a continuação do tratamento em casa por via oral.

O tratamento da osteomielite tem objetivo de usar as ferramentas necessárias para preservar o tecido ósseo o máximo possível, por meio de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. A literatura não deixa bem claro quais são os antimicrobianos mais usados, porém ressalta o uso de vancomicina em caso de MRSA; oxacilina, clindamicina ou cefepima nos casos agudos; glicopeptídeos, cefepima, piperacilina + tazobactam ou carbapenêmicos em infecções ocorridas em ambientes hospitalares (GOMES; PEREIRA; BETTENCOURT, 2013; LIMA *et al.*, 2014). Como o presente estudo foi direcionado a instituição hospitalar os dados obtidos apresentaram-se de acordo com a literatura em que os carbapenêmicos (20,15%), glicopeptídeos (19,64%) e beta lactâmicos + inibidores de beta lactamase (11,73%) foram os mais frequentes, o que foi condizente com os resultados das culturas.

O programa de gerenciamento de antimicrobianos avaliado neste estudo apresentou cinco tipos de intervenções solicitadas durante o tratamento da osteomielite. As solicitações de escalonamento e descalonamento baseadas em culturas foram as que apresentaram maior taxa de aceitação pelos médicos assistentes. As intervenções de tempo foram as que mais tiveram solicitações e maior quantidade de aceitações. Apenas 23,53% das intervenções de TSO foram aceitas, devendo ser mais incentivado, visto que a estratégia demonstra benefício na redução do risco de flebite, sepse, efeitos adversos e reduz os custos, em comparação ao medicamento administrado por via endovenosa (RODRIGUEZ-PARDO *et al.*, 2016). Somente a intervenção para realização da troca de teicoplanina para vancomicina não foi aceita em nenhuma das solicitações.

Tratando-se da economia apenas três das cinco intervenções puderam ser calculadas, pois as solicitações de mudança de teicoplanina para vancomicina não obtiveram aceitação e quanto a intervenção de tempo a Área de Assistência e Auditoria Farmacêutica prefere não estimar tempo para não superestimar a economia, pois o tempo de tratamento no hospital depende da evolução do paciente. Quanto ao cálculo da economia das três intervenções restantes, apenas o escalonamento apresentou valor negativo, pois um antimicrobiano de maior espectro geralmente apresenta um maior custo. A economia total das intervenções foi de R\$ 12.615,97. Considerando que a economia mensurada foi apenas para antimicrobianos usados com indicação de osteomielite, em pacientes adultos e para intervenções de escalonamento, descalonamento e TSO, a economia encontrada foi de acordo e limitada à clínica dos pacientes e adesão às estratégias, sem contar com as economias agregadas às sugestões como: redução de materiais médico-hospitalares, leitos de internação devido a possibilidade de alta precoce, custos com profissionais, entre outros, pois a literatura demonstra que a economia total resulta em valores significativos ao hospital (DORON; DAVIDSON, 2011).

Os infectologistas são de suma importância para o funcionamento do programa e uma de suas ações é a emissão de pareceres que norteiam o tratamento de infecções, porém, mesmo com a opinião do especialista, fica a critério do médico assistente seguir ou não as medidas sugeridas no parecer. O infectologista além de avaliar o quadro clínico e laboratorial do paciente, e identificação do foco da infecção, entre outros parâmetros, pode emitir pareceres com sugestões como: mudança do antimicrobiano, suspensão, tempo de tratamento e favorável ao tratamento (BRASIL, 2017). A grande maioria dos médicos assistentes adotaram as medidas descritas no parecer quanto ao tempo de tratamento, suspensão de antimicrobiano e concordância no tratamento. Praticamente metade dos pareceres que indicavam mudança do antimicrobiano foram acatadas. Assim, o parecer do infectologista auxiliando o médico assistente no tratamento da infecção mostrou dados consistentes com a literatura (DORON; DAVIDSON, 2011).

7 CONCLUSÃO

Este trabalho avaliou o programa de gerenciamento de antimicrobianos direcionado ao tratamento de osteomielite em um hospital privado de Fortaleza, Ceará.

O perfil dos pacientes com osteomielites internados no hospital foram homens, com prevalência na faixa de 69 até 78 anos de idade e com tempo de internação médio de 42 dias. As comorbidades mais frequentes foram a diabetes mellitus e a hipertensão essencial, tendo a maior prevalência de altas nos desfechos dos pacientes, o que apresenta em conformidade com a literatura.

O programa de gerenciamento de antimicrobianos aplicado no hospital para esses pacientes demonstrou que praticamente metade das culturas deram positivas. Destas, a prevalência foi de hemoculturas e de material colhido de tecido, osso e ferida. Quanto às bactérias isoladas, a maior frequência foi do crescimento de bactérias gram negativas, sendo *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Candida* não-albicans, *Enterococcus* spp., *Escherichia* spp., *Acinetobacter* spp. e *Staphylococcus aureus* responsáveis por mais de 70% das bactérias isoladas. Mesmo a literatura destacando o *Staphylococcus aureus* como a bactéria mais prevalente na osteomielite, a literatura também ressalta que as *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp e *Candida* spp. podem ser os causadores da osteomielite de fonte nosocomial e os *Enterococcus* spp. estarem associados a infecção polimicrobiana.

Sobre o perfil de resistência das bactérias envolvidas a ESBL e a KPC foram as mais prevalentes, diferente do que a maioria da literatura expõe, que seria a resistência MRSA, mas sendo justificado pela prevalência de gram negativo. O tempo de tratamento médio foi de 17 dias. Quanto aos antimicrobianos utilizados, entra em conformidade em conformidade com a literatura, tendo os carbapenêmicos (meropenem e ertapenem), os glicopeptídeos (teicoplanina e vancomicina), beta lactâmicos + inibidores de beta lactamase (piperacilina + tazobactam), lipopeptídeos (daptomicina) e quinolonas (ciprofloxacino) como a classe de antimicrobianos mais usados.

As intervenções de descalonamento e escalonamento foram as que apresentaram maior taxa de aceitação e a de tempo foi a que apresentou a maior em quantidade de solicitações. Considerando que a economia mensurada foi apenas para antimicrobianos usados com indicação de osteomielite, em pacientes adultos e para intervenções de escalonamento, descalonamento e TSO, a economia encontrada foi de acordo e limitada à clínica dos pacientes e adesão às sugestões. Concluindo que há redução de custos e que essas devem ser incentivadas.

Quanto aos pareceres emitidos pela CCIH, as instruções quanto ao tempo de

tratamento, suspensão de antimicrobiano e concordância no tratamento, foram as mais aceitas pelos médicos assistentes.

Por tudo isso, o programa de gerenciamento de antimicrobianos demonstrou ser importante, contribuindo no tratamento adequado, com respaldo de especialistas (sendo o farmacêutico profissional capacitado e atuante nesse programa) e guiado por culturas, além de contribuir para amenizar a resistência bacteriana e custos do tratamento para pacientes com osteomielite.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **DIRETRIZ NACIONAL PARA ELABORAÇÃO DE PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS EM SERVIÇOS DE SAÚDE**. Brasília, DF, 2017, 90 p.

Disponível em:

<<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude>>. Acesso em: 22 abr. 2020.

BIRT, M. C.; ANDERSON, D. W.; TOBY, E. B; WANG, J. Osteomyelitis: recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. **Journal of Orthopaedics**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 45-52, mar. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jor.2016.10.004>>. Acesso em: 21 jan. 2021.

BLYTH, M. J., KINCAID, R., CRAIGEN, M. A., BENNET, G. C. The Changing Epidemiology of Acute and Subacute Haematogenous Osteomyelitis in Children. **The Journal of Bone and Joint Surgery**. British Volume, vol. 83-B, no 1, jan. 2001, p. 99–102. Disponível em: <10.1302/0301-620X.83B1.0830099>. Acesso em: 20 fev. 2021.

BRADY, R. A.; LEID, J. G.; COSTERTON, J. W.; SHIRTLIFF, M. E. Osteomyelitis: clinical overview and mechanisms of infection persistence. **Clinical Microbiology Newsletter**, [S.L.], v. 28, n. 9, p. 65-72, mai. 2006. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2006.04.001>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

CALHOUN, J.; MANRING, M. M.; SHIRTLIFF, M. Osteomyelitis of the Long Bones. **Seminars In Plastic Surgery**, [S.L.], v. 23, n. 02, p. 059-072, 30 abr. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1214158>>. Acesso em: 21 jan. 2021.

CETINKAYA, Y.; FALK, P.; MAYHALL, C. G. Vancomycin-Resistant Enterococci. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 686-707, 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/cmr.13.4.686>>. Acesso em: 05 abr. 2020.

CYRIAC, J. M.; JAMES, E. Switch over from intravenous to oral therapy: a concise overview. **Journal Of Pharmacology And Pharmacotherapeutics**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 83-87, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4103/0976-500x.130042>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

DIENSTMANN, R.; PICOLI, S. U.; MEYER, G.; SCHENKEL, T.; STEYER, J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 23-27, fev. 2010. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442010000100005>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

DOI, Y.; PATERSON, D. L. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 74-84, 2 fev. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1544208>>. Acesso em: 05 abr. 2020.

DORON, S.; DAVIDSON, L. E. Antimicrobial stewardship. **Mayo Clinic Proceedings**, [S.L.], v. 86, n. 11, p. 1113-1123, nov. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

DURANTE-MANGONI, E.; ANDINI, R.; ZAMPINO, R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 25, n. 8, p. 943-950, ago. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.013>>. Acesso em: 02 abr. 2020.

DYAR, O. J.; HUTTNER, B.; SCHOUTEN, J.; PULCINI, C. What is antimicrobial stewardship? **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 23, n. 11, p. 793-798, nov. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>>. Acesso em: 25 jan. 2021

ELIOPOULOS, G. M.; COSGROVE, S. E.; CARMELI, Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 36, n. 11, p. 1433-1437, 1 jun. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1086/375081>>. Acesso em: 02 abr. 2020.

GAYNES, R. The Discovery of Penicillin-New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 849-853, mai. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3201/eid2305.161556>>. Acesso em: 26 abr. 2020.

GIOLO, M. P.; SVIDZINSKI, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, vol. 46, no 3, jun. 2010, p. 225-234. Disponível em: <[10.1590/S1676-24442010000300009](http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442010000300009)>. Acesso em: 07 mar. 2021.

GOMES, D.; PEREIRA, M.; BETTENCOURT, A. F. Osteomyelitis: an overview of antimicrobial therapy. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 49, n. 1, jan./mar. 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/bjps/v49n1/a03v49n1.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

GOGIA, J.; MEEHAN, J.; CESARE, P.; JAMALI, A. Local Antibiotic Therapy in Osteomyelitis. **Seminars In Plastic Surgery**, [S.L.], v. 23, n. 02, p. 100-107, 30 abr. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1214162>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

GRUNWALD, J.; ZERVOS, J.; ZERVOS, M.; BRAR, I. Antimicrobial stewardship: strategies for a global response. **Chrimed Journal Of Health And Research**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 4-10, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4103/2348-3334.126771>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

HATZENBUEHLER, J.; PULLING, T. J. Diagnosis and Management of Osteomyelitis. **American Family Physician**, vol. 84, n. 9, nov. 2011, p. 1027-33. Disponível em: <<https://www.aafp.org/afp/2011/1101/p1027.html>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

HEITZMANN, L. G.; BATTISTI, R.; RODRIGUES, A. F.; LESTINGI, J. V.; CAVAZZANA, C.; QUEIROZ, R. D. Osteomielite crônica pós-operatória nos ossos longos – O que sabemos e como conduzir esse problema. **Revista Brasileira de Ortopedia**, [S.L.], v. 54, n. 06, p. 627-635, dez. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2017.12.013>>. Acesso em: 21 jan. 2021.

JORGE, L. S.; CHUEIRE, A. G.; ROSSIT, A. R. B. Osteomyelitis: a current challenge. **Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 310-315, jun. 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702010000300020>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

KAPLAN, S. L. Osteomyelitis in Children. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 787-797, dez. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2005.07.006>>. Acesso em: 23 jan. 2021.

KARAIKOS, L.; GIAMARELLOU, H. Carbapenem-sparing strategies for ESBL producers: when and how. **Antibiotics**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 61-83, 5 fev. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/antibiotics9020061>>. Acesso em: 11 mai. 2020.

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**, [S.L.], v. 26, n. 7, p. 706-714, jul. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2020.03.010>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

KOHLI, R.; HADLEY, S. Fungal arthritis and osteomyelitis. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 831-851, dez. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2005.08.004>>. Acesso em: 18 jan. 2021.

KREMERS, H. M.; NWOJO, M. E.; RANSOM, J. E.; WOOD-WENTZ, C. M.; MELTON, L. J.; HUDDLESTON, P. M. Trends in the Epidemiology of Osteomyelitis. **Journal Of Bone And Joint Surgery**, [S.L.], v. 97, n. 10, p. 837-845, 20 maio 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2106/jbjs.n.01350>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

LIMA, A. L. L.; OLIVEIRA, P. R.; CARVALHO, V. C.; CIMERMAN, S.; SAVIO, E. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 526-534, set. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.12.005>>. Acesso em: 12 mai. 2020.

LOBANOVSKA, M.; PILLA, G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? **The Yale Journal of Biology and Medicine**, [S.L.], vol. 90, n. 1, p. 135-145, mar. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369031/>>. Acesso em: 15 mai. 2020.

LOUREIRO, R. J.; ROQUE, F.; RODRIGUES, A. T.; HERDEIRO, M. T.; RAMALHEIRA, E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 77-84, jan. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

MARQUES, S. A.; ABBADE, L. P. F. Severe bacterial skin infections. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 4, p. 407-417, jul. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.04.003>>. Acesso em: 10 mai. 2020.

MCGOWAN JUNIOR, J. E. Economic impact of antimicrobial resistance. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.] v. 7, n. 2, p. 286-292, abr. 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3201/eid0702.010228>>. Acesso em: 10 mai. 2020.

MEJÍA, C.; ZURITA, J.; GUZMÁN-BLANCO, M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant staphylococcus aureus in Latin America. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 14, supl. 2, p. 79-86, Dec. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000800003>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

MISHRA, M.; CHAUHAN, P. Applications of Microscopy in Bacteriology. **Microscopy Research**, [S.L.], v. 04, n. 01, p. 1-9, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4236/mr.2016.41001>>. Acesso em: 26 abr. 2020.

MOMODU, I. I.; SAVALIYA, V. Osteomyelitis. **StatPearls Publishing**, [S.L.], jan. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532250/#article-26397.s1>>. Acesso em: 10 mai. 2020.

MÜLLER, S. S.; SARDENBERG, T.; PEREIRA, G. J. C.; SADATSUNE, T.; KIMURA, E. E.; NOVELLI FILHO, J. L. V. B. Estudo epidemiológico, clínico e microbiológico prospectivo de pacientes portadores de fraturas expostas atendidos em hospital universitário. **Acta Ortopédica Brasileira**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 158-169, ago. 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1413-78522003000300004>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

MURRAY, P. R.; MASUR, H. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit. **Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 40, n. 12, p. 3277-3282, dez. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e318270e771>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

OURGHANLIAN, C.; LAPIDUS, N.; ANTIGNAC, M.; FERNANDEZ, C.; DUMARTIN, C.; HINDLET, P. Pharmacists' role in antimicrobial stewardship and relationship with antibiotic consumption in hospitals: an observational multicentre study. **Journal Of Global Antimicrobial Resistance**, [S.L.], v. 20, p. 131-134, mar. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2019.07.009>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

PRESTINACI, F.; PEZZOTTI, P.; PANTOSTI, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathogens And Global Health**, [S.L.], v. 109, n. 7, p. 309-318, 7 set. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1179/2047773215y.0000000030>>. Acesso em: 05 abr. 2020.

PRIETO-PÉREZ, L.; PÉREZ-TANOIRA, R.; PETKOVA-SAIZ, E.; PÉREZ-JORGE, C.; LOPEZ-RODRIGUEZ, C.; ALVAREZ-ALVAREZ, B.; POLO-SABAU, J.; ESTEBAN, J. Osteomyelitis: a descriptive study. **Clinics In Orthopedic Surgery**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 20-25, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4055/cios.2014.6.1.20>>. Acesso em: 04 mar. 2021.

RODRIGUEZ-PARDO, D.; PIGRAU, C.; CAMPANY, D.; DIAZ-BRITO, V.; MORATA, L.; DIEGO, I. C. de; SORLÍ, L.; IFTIMIE, S.; PÉREZ-VIDAL, R.; GARCÍA-PARDO, G. Effectiveness of sequential intravenous-to-oral antibiotic switch therapy in hospitalized patients with gram-positive infection: the sequence cohort study. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [S.L.], v. 35, n. 8, p. 1269-1276, 14 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2661-5>>. Acesso em: 07 mar. 2021.

RUSCHEL, D. B.; RODRIGUES A. D.; FORMOLO. F. Results Profile of Positive Blood Cultures and Associated Factors. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, vol. 49, no 2, 2017. Disponível em: <doi:10.21877/2448-3877.201600503>. Acesso em: 01 abr. 2021.

SCHMIDT, A. H.; SWIONTKOWSKI, M. F. Pathophysiology of Infections after internal fixation of fractures. **Journal Of The American Academy Of Orthopaedic Surgeons**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 285-291, set. 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5435/00124635-200009000-00002>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

SCOBLE, P. J.; REILLY, J.; TILLOTSON, G. S. Real-World Use of Oritavancin for the Treatment of Osteomyelitis. **Drugs - Real World Outcomes**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 46-54, jun. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40801-020-00194-8>>. Acesso em: 01 jan. 2021.

ANEXOS

ANEXO A – ANTIMICROBIANOS DE RESERVA TERAPÊUTICA QUE REQUEREM PARECER DA COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

ANTIMICROBIANOS
Anfotericina B formulações lipídicas
Anidulafungina
Caspofungina
Micafungina
Daptomicina
Ertapenem
Imipinem + Cilastatina
Linezolida
Meropenem
Polimixina B
Polimixina E
Teicoplanina
Tigeciclina
Vancomicina
Voriconazol
Ceftarolina Fosamila
Valganciclovir
Ganciclovir
Ceftazidima + Avibactam
Ceftolozona + Tazobactam

ANEXO B – PARECER APROVADO PELO COMITÊ DE ÉTICA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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: 2

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: 3.681.335

Apresentação do Projeto:

"Estudo retrospectivo e descritivo que irá avaliar o programa Stewardship. O estudo será realizado em hospitais privados de Fortaleza, com base nos dados obtidos pelo sistema da Operadora de Saúde, Unimed Fortaleza, situada no Município de Fortaleza, Ceará. A população será composta de pacientes registrados no sistema da Operadora que utilizaram antimicrobianos em internação hospitalar para tratamento de infecções comprovada ou empírica em internação hospitalar. Serão avaliadas, aproximadamente, 70 mil pacientes, de forma retrospectiva. Serão incluídos pacientes em uso de antibioticoterapia curativa, comprovada infecção ou de uso empírico que estão registrados no sistema da Operadora de Saúde durante internação hospitalar. E serão excluídos pacientes com idade inferior a 18 anos. Os dados serão coletados nos registros da operadora, como dados epidemiológicos, perfil de utilização dos medicamentos, resultado das culturas microbiológicas. A coleta de dados será realizada de 2010 até 2018, podendo ser estendido o ano de 2019 para termos dados mais robustos"

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

- Avaliar o programa de gestão clínica de antimicrobianos em uma Operadora de Plano de Saúde.

Objetivo secundário:

Endereço: Rua Socorro Gomes, 190

Bairro: Guajeru

CEP: 60.843-070

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3195-2767

Fax: (85)3195-2765


E-mail: cepisgh@gmail.com

ANEXO C – DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO

DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, Alberto de Oliveira Júnior, chefe da Diretoria de Provimento de Saúde da UNIMED FORTALEZA COOPERATIVA DE TRABALHO MÉDICO LTDA, fiel depositário das contas médicas e informações dos pacientes, autorizo o aluno Wesley Alves Vasconcelos a colher dados dos prontuários para fins da sua monografia **“AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DA OSTEOMIELOITE EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ”**.

Fortaleza, 28 de Janeiro de 2021




Alberto de Oliveira Júnior
Diretoria de Provimento de Saúde- Unimed Fortaleza

ANEXO D – CARTA DE ANUÊNCIA**CARTA DE ANUÊNCIA**

Declaramos para os devidos fins que a UNIMED FORTALEZA COOPERATIVA DE TRABALHO MÉDICO LTDA está de acordo com a execução da monografia intitulada de **AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DA OSTEOMIELOITE EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ**, cujo autor é o aluno **Wesley Alves Vasconcelos**, estando sob coorientação da farmacêutica **JESSICA FERREIRA ROMERO**.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do aluno aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados dos sujeitos da pesquisa exclusivamente para fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Fortaleza, 28 de Janeiro de 2021.



Alberto de Oliveira Júnior
Diretoria de Provimento de Saúde- Unimed Fortaleza