



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

ANA BEATRIZ FERREIRA RODRIGUES

**ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO POR ESTRATÉGIAS DE OTIMIZAÇÃO
TERAPÊUTICA APLICADAS PELO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DA
TERAPIA ANTIMICROBIANA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO CEARÁ**

FORTALEZA

2020

ANA BEATRIZ FERREIRA RODRIGUES

ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO POR ESTRATÉGIAS DE OTIMIZAÇÃO
TERAPÊUTICA APLICADAS PELO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DA
TERAPIA ANTIMICROBIANA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO CEARÁ

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia
da Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

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

Coorientador: Dr. Henry Pablo Lopes Campos
e Reis.

FORTALEZA

2020

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)

- R611a Rodrigues, Ana Beatriz Ferreira.
 Análise de custo-minimização por estratégias de otimização terapêutica aplicadas pelo Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana de um hospital universitário no Ceará / Ana Beatriz Ferreira Rodrigues. – 2020.
 66 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2020.
 Orientação: Profa. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano.
 Coorientação: Prof. Dr. Henry Pablo Lopes Campos e Reis.

1. Consumo de antimicrobianos. 2. Stewardship. 3. Custo-minimização. I. Título.

CDD 615

ANA BEATRIZ FERREIRA RODRIGUES

ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO POR ESTRATÉGIAS DE OTIMIZAÇÃO
TERAPÊUTICA APLICADAS PELO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DA
TERAPIA ANTIMICROBIANA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO CEARÁ

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia
da Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Esp. José Martins de Alcântara Neto
Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)

À minha mãe, Alana.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço à minha família, em especial à minha mãe, Alana, pelo suporte diário e apoio incondicional em toda e cada etapa de minha vida. Mesmo quando muitos não acreditaram em mim, foi esta a mulher que esteve ali para segurar minha mão, a quem dedico todo o meu amor. Obrigada, mãe, eu te amo.

Aos meus amigos de infância, Carina, Wagner, Jeniffer e Jéssica, que sempre estiveram ao meu lado. Contra todas as expectativas do tempo, nós o utilizamos unicamente como gerador de ótimos momentos.

Ao meu namorado, Jefferson, por esses anos todos me lembrar insistentemente “Você consegue!”, por ouvir e cuidar quando foi necessário, e, antes de tudo, por ter sido meu parceiro.

Às minhas lindas surpresas na vivência acadêmica: Janyelen, Lizandra e Letícia. Nós já passamos por muito até aqui, mas a vida ainda reserva muitas histórias para nós rirmos mais tarde. A graduação se tornou bem mais leve quando conheci vocês.

Aos meus amigos de curso (e de vida), que compartilharam de muito aprendizado, muita luta e muita dedicação.

À Universidade Federal do Ceará por me proporcionar um crescimento e aprendizado contínuos, por ser instituição de referência para os que vieram antes de mim, para mim e para os que ainda virão, apesar do tanto que lhe fora cerceado ao longo dos anos.

Ao Dr. Henry Pablo, por me acolher no time PGTA, pelo comprometimento em ampliar minha visão para a prática clínica e aprimorar meu conhecimento cotidianamente na vivência interdisciplinar. Sou muito grata por ter sido bolsista e estagiária do Programa, sempre tendo seu incentivo para minha evolução em diferentes aspectos. As comemorações e os puxões de orelha valeram, igualmente, a pena.

À Profa. Dra. Ângela Ponciano, pela orientação deste trabalho, o comprometimento com o estudo e a disponibilidade sempre que necessário.

Aos participantes da banca examinadora, Esp. Alcântara Neto e Prof. Dr. Jorge Luiz, por aceitarem o convite, por serem profissionais que se dedicam ao PGTA não apenas tendo-o como um Programa, mas como uma equipe que de fato o é, com a prática interdisciplinar sempre presente. Agradeço pelo que aprendi em tantas sessões e visitas clínicas, e pelas colaborações neste trabalho que serão muito valiosas.

Aos estagiários do PGTA, por me apoiarem neste trabalho, compartilhando comigo a experiência rica e gratificante que é fazer parte do *Stewardship*; e em especial ao Júlio César, que sempre se disponibilizou em me auxiliar quando precisei.

Aos profissionais do Hospital Universitário Walter Cantídio, em especial àqueles da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e do Serviço de Farmácia, pela confiança e aprendizado repassados.

Ao fim dessa intensa jornada que é a graduação, tenho a sensação de dever cumprido, e levo comigo a contribuição e o cuidado de cada um que cito aqui em forma de agradecimento.

RESUMO

O êxtase que perpassou a descoberta dos antimicrobianos em uma época de elevadas taxas de morbi-mortalidade decorrentes de infecções até mesmo em cenário epidêmico causou um aumento no consumo desses medicamentos no mundo inteiro. Seu uso frequente e inapropriado suscitou na disseminação de resistência microbiana, hoje considerada uma ameaça global. Diversas estratégias têm sido recomendadas para que a utilização de antimicrobianos seja feita de forma racional, dentre elas, o programa de gerenciamento de terapia antimicrobiana (PGTA/*Stewardship*), que além de apresentar desfechos clínico-assistenciais positivos, também chama atenção de gestores por seu impacto econômico importante. Os estudos que demonstram esse impacto ainda são escassos no Brasil, uma vez que a área de pesquisa em farmacoeconomia é recente no país, bem como a diretriz para implementação do programa. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo realizar análise de custo-minimização promovida por aplicação das estratégias de otimização terapêutica do PGTA desde sua implementação em um hospital universitário no Ceará. Para isso, de 2017 a 2019, foi realizado acompanhamento dos pacientes em uso de antimicrobianos de reserva terapêutica e/ou estratégicos, com posterior importação dos dados para banco de dados do Programa, o qual fornece, dentre outros, os indicadores de processo e resultado avaliados neste trabalho: perfil farmacoterapêutico, perfil de estratégias de otimização terapêutica aplicadas, métricas de consumo de antimicrobianos como Dose Diária Definida (DDD), Dias de Terapia (DOT), Duração da Terapia (LOT) e Dias Livres de Antimicrobianos (DLA), e análise de custo. Os 1382 pacientes acompanhados utilizaram 3669 antimicrobianos, dos quais, piperacilina + tazobactam foi o mais frequente, com 22,21% (815/3669). Foram aplicadas um total de 6083 estratégias de otimização, sendo escalonamento (21,55%), otimização/ajuste de dose (20,06%) e finalização do tratamento (15,45%) as mais prevalentes. Com relação ao consumo desses medicamentos, tanto a DDD como DOT apresentaram prevalência de antimicrobianos de amplo espectro. No entanto, a DOT revelou declínio no consumo destes, chegando em até 72,94% (91,20/125,03) de redução no uso de teicoplanina. A taxa de redução global da LOT, por sua vez, foi de 36,56% (421,04/1151,69). O impacto financeiro do Programa a partir das principais estratégias de minimização de custo representou uma taxa de custo evitado significativa de 32,14% ($p < 0,001$), equivalente a R\$1.042.387,88. A estratégia de redução do tempo obteve maior representatividade, com 49,18% (589.758,02/1.199.278,07) de custo evitado. Assim, foi possível identificar a redução no consumo de antimicrobianos monitorados pelo time multidisciplinar, o crescente manejo terapêutico por estratégias de otimização aplicadas e seu importante impacto econômico na minimização de custos associados a esses agentes.

Palavras-chave: Consumo de antimicrobianos. *Stewardship*. Custo-minimização.

ABSTRACT

The ecstasy that permeated the discovery of antimicrobials at a time of high rates of morbidity and mortality from infections, even in an epidemic scenario, caused an increase in the consumption of these drugs worldwide. Its frequent and inappropriate use has led to the spread of microbial resistance, now considered a global threat. Several strategies have been recommended so that the use of antimicrobials is done in a rational manner, among them, the antimicrobial therapy management program (PGTA/Stewardship), which in addition to presenting positive clinical care outcomes, also draws the attention of managers for its important economic impact. Studies that demonstrate this impact are still scarce in Brazil, since the area of research in pharmacoeconomics is recent in the country, as well as the guideline for implementing the program. Thus, the present study aims to carry out cost-minimization analysis promoted by applying the therapeutic optimization strategies of PGTA since its implementation in a university hospital in Ceará. Therefore, from 2017 to 2019, monitoring of patients using therapeutic and/or strategic antimicrobials was carried out, with subsequent import of data into the Program's database, which provides, among others, the process and result indicators evaluated in this work: pharmacotherapeutic profile, profile of applied therapeutic optimization strategies, antimicrobial consumption metrics as Defined Daily Dose (DDD), Days of Therapy (DOT), Length of Therapy (LOT) and Antimicrobial-Free Days (DLA), and cost analysis. The 1382 patients followed used 3996 antimicrobials, of which, piperacillin + tazobactam was the most frequent, with 22.21% (815/3669). A total of 6,083 optimization strategies were applied, with escalation (21.55%), optimization / dose adjustment (20.06%) and completion of treatment (15.45%) the most prevalent. Regarding the consumption of these drugs, both DDD and DOT showed prevalence of broad-spectrum antimicrobials. However, DOT revealed a decline in their consumption, reaching up to 72.94% (91.20/125.03) of reduction in the use of teicoplanin. The overall reduction rate of the LOT, in turn, was 36.56% (421.04 / 1151.69). The financial impact of the Program based on the main cost minimization strategies represented a significant avoided cost rate of 32.14% ($p < 0.001$), equivalent to R\$ 1,042,387.88. The strategy of discontinuation was more representative, with 49.18% (589,758.02 / 1,199,278.07) of avoided costs. Thus, it was possible to identify the reduction in the consumption of antimicrobials monitored by the multidisciplinary team, the growing therapeutic management by applied optimization strategies and its important economic impact in minimizing the costs associated with these agents.

Keywords: Antimicrobial consumption. Stewardship. Cost-minimization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Os quatro tipos básicos de análise farmacoeconômica.....	27
Quadro 2 – Antimicrobianos monitorizados pelo PGTA, HUWC	31
Figura 1 – Fluxo de coleta de dados para acompanhamento terapêutico pelo time PGTA.....	32
Quadro 3 – Variáveis do estudo	33
Gráfico 1 – Perfil de utilização de antimicrobianos de reserva terapêutica e estratégicos monitorizados pelo PGTA (n=3669)	37
Gráfico 2 – Categorias de antimicrobianos monitorados pelo PGTA de acordo com seu perfil de utilização (n=3669)	38
Gráfico 3 – Perfil de estratégias de otimização terapêutica aplicadas pelo time PGTA de 2017 a 2019 (n=6083).....	39
Gráfico 4 – DDD/100 leito-dia dos antimicrobianos mais consumidos nas UTI no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019	41
Gráfico 5 – DOT/1000 paciente-dia semestral dos antimicrobianos mais utilizados monitorados pelo PGTA de 2017 a 2019	43
Gráfico 6 – LOT/1000 paciente-dia semestral dos pacientes acompanhados pelo PGTA no período de 2017 a 2019.....	44
Gráfico 7 – Valor médio do custo previsto e realizado ao longo do tempo, após aplicação das estratégias descalonamento, redução de tempo e TSO desde a implementação do PGTA.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição da população do estudo.....	35
Tabela 2 – Perfil de pacientes acompanhados pelo PGTA.....	36
Tabela 3 – DDD/100 leito-dia mediana dos antimicrobianos de reserva e estratégicos utilizados nas UTI no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019.....	40
Tabela 4 – DOT/1000 paciente-dia semestral dos antimicrobianos monitorados pelo PGTA de 2017 a 2019.....	42
Tabela 5 – Análise de Dias Livres de Antimicrobianos (DLA) de 2017 a 2019.....	44
Tabela 6 – Análise de custo por estratégia de custo-minimização aplicada pelo time PGTA .	45
Tabela 7: Análise de custo-minimização dos antimicrobianos mais consumidos monitorados pelo PGTA	46
Tabela 8 – Análise de custo-minimização do time PGTA a partir de estratégias de descalonamento, redução de tempo e TSO aplicadas de 2017 a 2019	46
Tabela 9 – Valor médio do custo previsto e realizado após aplicação das estratégias descalonamento, redução de tempo e TSO	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASP	Antimicrobial Stewardship Program
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DDD	Dose Diária Definida
DLA	Dias Livres de Antimicrobianos
DOT	Dias de Terapia (Days of Therapy)
EUM	Estudos de Utilização de Medicamentos
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
IV	Intravenoso
LOT	Duração da Terapia (Length of Therapy)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PGTA	Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana
PK/PD	Farmacocinética/Farmacodinâmica
QALY	Quality-adjusted Life Year
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
TSO	Terapia Sequencial Oral
UFC	Universidade Federal do Ceará
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	Antimicrobianos: da descoberta ao desafio do gerenciamento	16
2.2	Resistência microbiana: a ameaça global.....	16
2.3	Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana (PGTA/ <i>Stewardship</i>).....	18
2.4	Intervenções do time PGTA e avaliação de sua performance	20
2.5	Métricas farmacoepidemiológicas: estudos de consumo de antimicrobianos	22
2.5.1	<i>Dose Diária Definida (DDD)</i>	23
2.5.2	<i>Dias de Terapia (Days of Therapy - DOT)</i>	23
2.5.3	<i>Duração da Terapia (Length of Therapy - LOT)</i>	24
2.5.4	<i>Dias Livres de Antimicrobianos (DLA)</i>	25
2.6	Métrica farmacoeconômica: análise de custo-minimização.....	26
3	OBJETIVO.....	29
3.1	Objetivo geral	29
3.2	Objetivos específicos.....	29
4	MÉTODO	30
4.1	Tipo de estudo.....	30
4.2	Local da pesquisa	30
4.3	População do estudo	31
4.4	Coleta de dados.....	31
4.5	Variáveis do estudo.....	32
4.6	Análise dos dados	32
4.7	Aspectos éticos	34
5	RESULTADOS	35
5.1	Perfil demográfico dos pacientes acompanhados	35
5.2	Perfil de terapia anti-infecciosa dos pacientes acompanhados pelo PGTA....	36
5.3	Perfil de estratégias de otimização terapêutica aplicadas pelo PGTA	38
5.4	Métricas de consumo de antimicrobianos	39
5.4.1	<i>Dose Diária Definida (DDD)</i>	39

5.4.2	<i>Dias de Terapia (DOT)</i>	42
5.4.3	<i>Duração da Terapia (LOT)</i>	43
5.4.4	<i>Dias livres de antimicrobianos (DLA)</i>	44
5.5	Análise de custo-minimização	45
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO.....	54
	REFERÊNCIAS	55
	ANEXO A – FICHA DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES DO PGTA	65
	ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	66

1 INTRODUÇÃO

A evolução da terapia antimicrobiana ao longo do século XX representou um marco histórico da farmacoterapia, refletido pelo impacto importante na redução das taxas de mortalidade, da frequência de amputação de membros decorrentes de infecções complicadas e das doenças que atingiram proporções epidêmicas na época, como a cólera. (FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016; MOHR, 2016).

Não há dúvida de que os antimicrobianos mudaram o curso da terapêutica e salvaram incontáveis vidas em todo o mundo desde que foram introduzidos. (RONČEVIĆ; PUIZINA; TOSSI, 2019). No entanto, o êxtase que perpassou o desenvolver da “Era Antibiótica” deu espaço à estruturação de um dramático cenário global de infecções em que o arsenal terapêutico de antimicrobianos disponíveis é ineficaz, o que leva a ciência a se preocupar com uma possível “Era Pós-antibiótica”. (BRASIL, 2017; HAMAD *et al.*, 2019).

Isso está diretamente relacionado à pressão seletiva de cepas bacterianas cada vez mais resistentes, que, apesar de ser um fenômeno natural, sua propagação vem ocorrendo por intervenção de vários fatores, sendo o uso inadequado de antimicrobianos um dos principais. (LOUREIRO *et al.*, 2016).

Combater a resistência antimicrobiana é uma questão de prioridade máxima para a Organização Mundial da Saúde (OMS), que, por meio de seu “Plano de Ação Global para Combater a Resistência Antimicrobiana”, traçado em acordo com diversos países, determinou objetivos estratégicos para tratamento e prevenção de infecções, com uso de fármacos seguros e efetivos. (WHO, 2015).

Desse modo, recomendações como a otimização do uso de antimicrobianos foram incorporadas ao planejamento de políticas públicas ao redor do mundo. No Brasil, as medidas emergenciais para prevenção e controle da incidência de resistência bacteriana nos serviços de saúde foram estabelecidas em 2017, através de um plano nacional elaborado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (BRASIL, 2017).

Dentre as ações estratégicas pautadas no plano, para a qualificação do uso de antimicrobianos, está a criação de programas de gerenciamento da terapia antimicrobiana (PGTA, ou *Stewardship*, em sua denominação tradicional). (CDC, 2019). A atuação desses programas para o manejo de infecções no ambiente nosocomial se baseia num pacote de estratégias (*bundle*) que visam impulsionar o uso racional de antimicrobianos, alinhando-se

seleção otimizada da farmacoterapia, redução de eventos inesperados e otimização dos desfechos clínicos. (HA; HASTE; GLUCKSTEIN, 2017; MORENCY-POTVIN; SCHWARTZ; WEINSTEIN, 2017). Dessa forma, em 2017, o Brasil publicou seu Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde, e uma das atividades propostas foi a implantação de PGTA nos serviços de saúde. (BRASIL, 2017).

A performance de um Programa *Stewardship* deve ser acompanhada periodicamente e com enfoque na individualidade de cada farmacoterapia: as métricas atribuídas à terapia de acordo com seus processos e resultados, uma análise multifacetada de caráter clínico, que gera, também, impacto econômico favorável para os serviços de saúde. (HA; HASTE; GLUCKSTEIN, 2017; MOORE *et al.*, 2015).

Isto se deve ao fato de que infecções em que cepas resistentes não respondem a antimicrobianos de primeira escolha estão geralmente relacionadas com terapias prolongadas, uso de antimicrobianos mais caros e maior tempo de internação hospitalar. Dessa forma, aumentando os custos com os cuidados de saúde. (WHO, 2015). O que corrobora para que os antibióticos sejam os fármacos associados aos maiores custos em todo o mundo, sendo responsáveis por 20 a 30% dos custos totais com medicamentos. (BOZKURT *et al.*, 2014).

De acordo com estudo prospectivo realizado por O'Neill (2014), mantendo-se esse cenário crescente de resistência, em 2050, o total de mortes poderá chegar a 10 milhões por ano. Ainda, o Banco Mundial avalia que, para o mesmo ano, o aumento global nos custos de serviços de saúde relacionados a infecções por microrganismos multirresistentes pode variar de US\$ 300 bilhões a US\$ 1 trilhão, com impacto desigual entre países desenvolvidos e emergentes. (WORLD BANK, 2017).

Diante desse impacto financeiro da resistência antimicrobiana para as instituições de saúde, a atuação do time PGTA possibilita a mensuração de um indicador adicional de desfecho, avaliando-se diretamente o consumo de antimicrobianos. Dessa forma, o caráter clínico-assistencial do programa reflete-se em aspectos econômicos de grande interesse para gestores administrativos dessas instituições. (TIMBROOK; HURST; BOSSO, 2016).

Com base na relevância do impacto financeiro de um time PGTA nos serviços de saúde, este estudo visa realizar uma análise de custo-minimização de estratégias de otimização da terapia antimicrobiana aplicadas pelo time PGTA.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Antimicrobianos: da descoberta ao desafio do gerenciamento

A descoberta da penicilina, em 1928, por Alexander Flemming, foi um dos maiores marcos na história da farmacoterapia. Infecções bacterianas graves, que na era pré-antibiótica frequentemente evoluíam a amputações e óbito, sofreram significativas reduções nas suas taxas de morbi-mortalidade. (FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016; HIRSCH, 2008).

Em 1942, a utilização da penicilina já ocorria em larga escala a nível mundial. Atualmente, ainda é um dos antimicrobianos mais utilizados do mundo. (PATTERSON; STANKEWICZ, 2020). No entanto, o uso inadequado e indiscriminado desse fármaco mostrou-se recorrente. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) relata que 30% dos agentes anti-infecciosos prescritos em ambulatorios dos Estados Unidos não são prescritos corretamente. (CDC, 2017).

Esse cenário não diz respeito apenas ao consumo humano de antimicrobianos. O seu uso em animais equivale a 70% dos antibióticos utilizados em todo o mundo, relacionando-se principalmente à produção de alimentos de origem animal, para promover o crescimento e prevenir doença em animais saudáveis. Por essa razão, a OMS inseriu a indústria alimentícia nas diretrizes para o combate à resistência microbiana. (O'NEILL, 2016; WHO, 2017).

Essas práticas irracionais de uso de antimicrobianos propiciam aos processos de pressão seletiva, em que microrganismos resistentes são selecionados a partir do uso de antimicrobianos. (LOUREIRO *et al.*, 2016).

2.2 Resistência microbiana: a ameaça global

A resistência microbiana é um fenômeno natural, podendo ser intrínseca àquele microrganismo ou adquirida por mutações espontâneas ou transferência horizontal de genes. (PENESYAN; GILLINGS; PAULSEN, 2015). Contudo, a propagação da resistência tem sido amplamente acelerada por intervenção de fatores como o uso inadequado dos antimicrobianos,

programas de controle de infecção inadequados ou inexistentes, vigilância inadequada, dentre outras irregularidades no manejo da terapia antimicrobiana. (BRASIL, 2017; WHO, 2015).

O uso racional de medicamentos se relaciona com o indivíduo que recebe o medicamento adequado, para indicação adequada, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um tempo de tratamento adequado, com o menor custo e com informações adequadas. O uso irracional ou desnecessário de medicamentos se aplica quando uma ou mais dessas condições não é atendida. (HOLLOWAY; DIJK, 2011).

Atualmente, a OMS (2020) também destacou a resistência antimicrobiana como uma ameaça global à saúde. Em média, 700 mil pessoas morrem por ano em decorrência de infecções por microrganismos resistentes; e, se esse quadro se mantiver até 2050, somarão cerca de 10 milhões de mortes por ano. (O'NEILL, 2014)

Até a década de 1980, a grande maioria das classes de agentes utilizados na prática clínica atual foi incorporada ao arsenal terapêutico, com diferentes espectros de ação. Desde então, o ritmo de descoberta de protótipos antimicrobianos sofreu uma drástica redução. (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; RONČEVIĆ; PUIZINA; TOSSI, 2019).

O retorno financeiro esperado pelas indústrias farmacêuticas a partir do investimento de longo prazo nesses medicamentos corrobora com o aumento do uso de agentes antimicrobianos, facilitando o rápido aumento da resistência bacteriana, o que contribui para diminuir o tempo da patente. Assim, o investimento dessas indústrias na busca por novos antimicrobianos é comprometido, pois a descoberta de um antimicrobiano pode levar cerca de 7 a 10 anos, enquanto o desenvolvimento de resistência pode levar de 7 a 8 anos. (FERNANDES, 2006).

Portanto, trata-se de um crescente número de infecções por microrganismos resistentes e praticamente os mesmos agentes disponíveis. Diante desse quadro, e somando-se ao fato de que os fármacos em desenvolvimento não têm apresentado muitos benefícios sobre as já existentes, a OMS (2020) emitiu alerta para a possível escassez de antimicrobianos nos próximos anos.

2.3 Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana (PGTA/*Stewardship*)

A exposição do indivíduo a procedimentos invasivos, além da existência de populações já susceptíveis a eventos infecciosos devido a suas condições específicas, como imunossuprimidos, são fatores importantes que estimulam a preocupação acerca das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). (PADOVEZE *et al.*, 2019).

No Brasil, a criação das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) em todas as redes hospitalares, em 1983, foi a primeira ação governamental efetiva para o controle de IRAS, que já vinha mostrando sinais alarmantes desde a década de 60, diante das péssimas condições sanitárias na prestação e produção de serviços. A ação foi reafirmada e suas atribuições ampliadas em 1998, na Portaria do Ministério da Saúde nº 2616, ainda vigente. (BRASIL, 1998; DANTAS, 2011).

O agravamento das infecções hospitalares tornou-se realidade em diversos serviços de saúde ao longo do tempo, e uma de suas principais causas pode ser o uso extensivo de antimicrobianos sem o manejo terapêutico adequado, refletindo no acentuado índice de infecções por patógenos resistentes nos últimos tempos, para os quais pode não haver mais arsenal terapêutico. (HA; HASTE; GLUCKSTEIN, 2017).

Diante dessa situação, em 2015, foi aprovado pela OMS o Plano de Ação Global sobre Resistência Antimicrobiana, cuja meta é assegurar durante o maior período possível um tratamento contínuo e bem sucedido, prevenindo doenças infecciosas, com uso responsável e acessível de medicamentos efetivos, seguros e de qualidade. Os países-membros, assim, incrementariam políticas públicas com plano nacional voltado para o tema. (BRASIL, 2018; WHO, 2015).

Em 2017, o Brasil (2017) publicou seu Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde, com estratégias que deverão ser aplicadas até 2022. Os objetivos estratégicos alinhados foram a melhoria na conscientização e a compreensão a respeito da resistência aos antimicrobianos, fortalecimento de conhecimentos e base científica, redução da incidência de infecções e promoção do uso racional de medicamentos. Relativo a este último, uma das atividades propostas se referiu à implantação de Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana, cuja diretriz nacional para elaboração foi publicada no mesmo ano.

A designação de programas de gerenciamento da terapia antimicrobiana – ou - *Antimicrobial Stewardship Programs* (ASP) – é muito recente se comparada à evolução do uso indiscriminado desses medicamentos. (EMBERGER *et al.*, 2018). A primeira vez que se usou o termo “*Stewardship*” (sem tradução específica) com relação a essa questão foi no estudo de McGowan e Gerding (1996) para se referir à necessidade de otimização do uso de antimicrobianos a partir do problema crescente de resistência microbiana em hospitais.

Desde então, organismos internacionais importantes como *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) e *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) têm publicado *guidelines* para a prevenção de resistência antimicrobiana, recomendando que serviços de saúde desenvolvam PGTA. (CHARANI; HOLMES, 2019; STANDIFORD *et al.*, 2012).

No último *guideline* para implementação de um ASP lançado pela IDSA (2016), foram elencadas recomendações importantes, dentre as quais estão:

- a) Implementar intervenções multifacetadas específicas para a síndrome visando melhorar o tratamento de todas as infecções simultaneamente;
- b) Reduzir a prescrição de antimicrobianos associados a alto risco de infecções por *Clostridium difficile*;
- c) Encorajar prescritores a revisar rotineiramente os regimes de antimicrobianos;
- d) Implementar monitoramento farmacocinético para aminoglicosídeos e vancomicina;
- e) Usar estratégias de dosagem alternativa *versus* dosagem padrão para beta-lactâmicos de amplo espectro;
- f) Aumentar o uso apropriado de antimicrobianos orais como tratamento inicial e trocar a terapia intravenosa (IV) para a oral com maior antecedência;
- g) Reduzir a terapia para a duração eficaz mais curta;
- h) Usar testes de diagnóstico rápido, além da cultura de rotina em amostras de sangue;
- i) Monitorar o uso de antibióticos medindo os Dias de Terapia (*Days of Therapy* - DOT) *versus* a Dose Diária Definida (DDD);
- j) Medir os custos dos antimicrobianos com base nas prescrições ou administrações.

O time PGTA atua na gestão clínica de antimicrobianos, objetivando melhorar

desfechos clínicos, otimizar segurança do paciente, reduzir resistência antimicrobiana, minimizar eventos adversos por antimicrobianos e, como consequência, reduzir custos dos serviços de saúde. (BARLAM *et al.*, 2016; NATHWANI, 2019).

É necessário que o programa siga padrões internacionais de segurança do paciente, sendo a terapia antimicrobiana otimizada de acordo com diagnóstico, duração de tratamento, dose e via de administração. (IDSA, 2017). O time gestor deve ter constituição multiprofissional, atuando de forma interdisciplinar, sendo esse o ponto central da sua atuação, visto que o manejo de uma terapia antimicrobiana perpassa por diferentes áreas. (BARSOUMIAN; WHITE; YUN, 2018).

A ANVISA (2017) designou a formação do time gestor com pelo menos um representante da alta gestão institucional, da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, da Equipe Médica, da Equipe de Enfermagem, da Farmácia Clínica, do Laboratório de Microbiologia, da Tecnologia de Informação e de Coordenações de setores estratégicos para o gerenciamento de antimicrobianos, como a Unidade de Terapia Intensiva.

No mesmo documento, são destacados elementos essenciais para a criação, implantação e execução desses programas (BRASIL, 2017):

- a) Apoio da alta direção do hospital;
- b) Definição de responsabilidades de todos os profissionais envolvidos;
- c) Educação;
- d) Desenvolvimento de ações para melhorar a prescrição de antimicrobianos;
- e) Monitoramento do programa;
- f) Divulgação de resultados.

2.4 Intervenções do time PGTA e avaliação de sua performance

Com o manejo adequado da terapia antimicrobiana, esta torna-se mais efetiva e, ainda, auxilia na minimização do desenvolvimento da resistência antimicrobiana. (HA;

HASTE; GLUCKSTEIN, 2017). As intervenções de um programa de gerenciamento da terapia antimicrobiana, portanto, devem corroborar com essa efetividade terapêutica.

O CDC (2014) classificou as intervenções de um time PGTA como:

a) Intervenções gerais:

- pausa no uso do antimicrobiano: revisão da terapia antimicrobiana iniciada empiricamente, cruzando os achados clínico-laboratoriais e reavaliando se o antimicrobiano selecionado é o mais adequado;
- autorização de uso: nos casos de antimicrobianos de reserva terapêutica;
- auditoria prospectiva e feedback: revisão da terapia antimicrobiana em visitas conduzidas por expert em uso de antimicrobianos (time PGTA).

b) Intervenções voltadas para a Farmácia:

- mudança automática da terapia endovenosa para a oral: refere-se à Terapia Sequencial Oral (TSO), destina-se a antimicrobiano com ótima biodisponibilidade em sua forma oral;
- ajustes de dose: de acordo com funções orgânicas;
- otimizações de dose: de acordo com monitorização terapêutica, com ajustes de dose referentes à efetividade do antimicrobiano.
- alertas em casos de terapias duplicadas;
- ordens automáticas de cessação do uso de antimicrobiano: geralmente em profilaxia cirúrgica;
- detecção e prevenção de interações medicamentosas.

c) Intervenções específicas para síndromes e infecções:

- elaboração e atualização de protocolos clínicos de acordo com o perfil de infecções e de microrganismos da instituição, baseados em *guidelines* importantes.

As intervenções devem ser escolhidas de acordo com o perfil de assistência em saúde da instituição, bem como o perfil dos usuários do serviço, tendo-se o cuidado para não aplicar intervenções em demasia. (MALCOLM *et al.*, 2013).

O impacto das intervenções de um time PGTA deve ser acompanhado de continuamente, de forma que as diferentes estratégias aplicadas pelo time sejam usadas para gerar indicadores de saúde e analisar sua performance. Para isso, estabelecer métricas para

avaliação do PGTA é imprescindível para analisar a qualidade do cuidado. (HA; HASTE; GLUCKSTEIN, 2017; NAGEL *et al.*, 2014).

A classificação de métricas segundo o modelo de Donabedian, baseado na qualidade do cuidado em saúde, pode ser aplicada no contexto do PGTA. (REDDY *et al.*, 2015). Segundo o autor, a qualidade do cuidado deve ser avaliada a partir de métricas interdependentes, alinhando-se métricas de estrutura, em que são avaliadas as ferramentas para o cuidado, o que, na realidade do PGTA, refere-se ao corpo clínico que o constitui e seus instrumentos de monitorização terapêutica; métricas de processo, podendo-se citar a avaliação do alcance do programa na instituição (número de pacientes acompanhados pelo time), bem como o perfil de estratégias aplicadas a partir de auditorias prospectivas; e as métricas de resultado, como os desfechos clínicos dos usuários acompanhados, e o impacto financeiro para a instituição a partir das estratégias aplicadas pelo time. (DONABEDIAN, 2003; MOORE *et al.*, 2015).

2.5 Métricas farmacoepidemiológicas: estudos de consumo de antimicrobianos

Dentre as métricas de processo, os indicadores voltados para o uso de antimicrobianos recebem destaque, uma vez que um dos objetivos do time PGTA é minimizar o uso desnecessário de antimicrobianos. (BROTHERTON, 2018). Analisar o perfil de consumo de antimicrobianos em uma instituição, portanto, pode representar impactos significativos, uma vez que se pode obter, por exemplo, um desenho situacional do uso expressivo de antimicrobianos em determinadas unidades, além de traçar intervenções futuras a partir da aplicação de estratégias de otimização do uso voltadas para esse contexto, com feedback para os prescritores. (BALKHY *et al.*, 2018; JOHNSON *et al.*, 2016).

A OMS (2012) recomenda que os estudos de consumo de antimicrobianos sejam realizados de forma comparativa, a partir de diferentes unidades hospitalares em âmbito internacional, ou mesmo diferentes períodos em uma mesma localidade. Diferentes medidas de consumo podem ser aplicadas, sendo as principais abordadas a seguir. (BRASIL, 2020).

2.5.1 Dose Diária Definida (DDD)

Como uma resposta à busca por métodos que pudessem ser aplicados internacionalmente em Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM), foi desenvolvida a classificação *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC), utilizando-se de uma unidade de medida específica, a Dose Diária Definida (DDD). A DDD é o método padrão internacional para análise do consumo de antimicrobianos, recomendada pela OMS e utilizada em larga escala. (WHO, 2019).

A DDD é determinada como a dose de manutenção diária, expressa em gramas, de um fármaco utilizado para sua principal indicação em um adulto de 70kg. (BALKHY *et al.*, 2018; WHO, 2019) Além disso, sua medida é relacionada com a DDD padronizada pela OMS para cada fármaco. Em hospitais, o denominador utilizado para essa métrica geralmente é o número de pacientes-dias do período estudado. (BROTHERTON, 2018).

Esse indicador permite fazer comparações de uso de antimicrobianos entre instituições e/ou diferentes localidades, e, por se tratar de uma métrica de fácil obtenção de dados, sua aplicação é abrangente a nível mundial. A DDD é utilizada amplamente para a avaliação de performance de PGTA em hospitais. (BRASIL, 2017).

No entanto, o indicador não está isento de limitações. Algumas delas são a limitação do uso em população pediátrica, visto que as doses administradas na pediatria são de acordo com variações de peso de cada paciente; além disso, a DDD não permite determinar a dose diária prescrita; e, principalmente voltado para a atuação de um time PGTA, não considera ajustes de dose. Para tanto, métricas alternativas foram desenvolvidas ao longo do tempo para a análise do consumo de antimicrobianos, como Dias de Terapia e Duração da Terapia, que serão discutidas a seguir. (BARLAM *et al.*, 2016; CIŽMAN; SROVIN, 2018).

2.5.2 Dias de Terapia (Days of Therapy - DOT)

Em 2016, a IDSA apontou os Dias de Terapia (DOT) como a métrica mais indicada

para a análise de consumo de antimicrobianos, em comparação com a tradicional DDD. (BARLAM *et al.*, 2016, BRASIL, 2017). Trata-se de uma métrica já padronizada para consumo de antimicrobianos, e que vem sendo utilizada nos últimos tempos, permitindo comparar o consumo de antimicrobianos entre instituições ou entre períodos de tempo. (DATTA *et al.*, 2018).

Seu cálculo consiste no número de dias em que qualquer dose de um antimicrobiano é administrada durante um período de tempo, relacionando-se com o número de pacientes-dias daquele período. (MOEHRING *et al.*, 2017). Cada antimicrobiano administrado individualmente por dia se refere a 1 DOT. Assim, uma terapia antimicrobiana dupla por 5 dias, por exemplo, equivale a 10 DOTs. (BROTHERTON, 2018).

Clinicamente, a DOT também é mais aceita que a DDD, por se tratar de uma medida intuitiva e com maior precisão da exposição do indivíduo ao fármaco, uma vez que é geralmente baseada nos dados de prescrição do usuário, não sendo influenciada por alterações na dose individual recomendada ou por ajuste da dose. Outra vantagem mostra-se também pela sua aplicabilidade na pediatria. (KALLEN *et al.*, 2019; MARINS *et al.*, 2018; MORRIS, 2014).

Embora seja a métrica preferida para reportar o consumo de antimicrobianos, o DOT também apresenta suas desvantagens. Assim como a DDD, a DOT não apresenta uma análise qualitativa das terapias antimicrobianas, visto que antimicrobiano de amplo e estreito espectro são analisados igualmente; além disso, pode-se haver um incentivo ao uso de agentes de amplo espectro em monoterapia ao visar redução da DOT. (MORRIS, 2014; SCIENCE *et al.*, 2019).

2.5.3 Duração da Terapia (Length of Therapy - LOT)

A Duração da Terapia, ou LOT, é outra métrica utilizada para o consumo de antimicrobianos. Enquanto a DOT se refere ao número de dias em que o usuário fez uso de determinado antimicrobiano, a LOT se relaciona ao número de dias em que o usuário foi exposto à terapia antimicrobiana, independente do número de antimicrobianos administrados durante esse período. (HAGEN *et al.*, 2020; RENK *et al.*, 2020). Portanto, se um usuário faz uso de dois antimicrobianos durante 4 dias, a LOT é 4, e a DOT é 8. (KREITMEYR *et al.*,

2017).

A LOT permite uma análise mais precisa da duração de uma terapia antimicrobiana combinada ou em monoterapia, corrigindo as falhas da DDD e da DOT nesse contexto, como é explicitado no exemplo acima. Com isso, pode-se ter um melhor panorama das intervenções de um PGTA para descalonamento e redução do tempo de tratamento do que o DOT. (BRASIL, 2017; FORTIER *et al.*, 2019). Uma limitação importante do indicador, compartilhada com os outros dois anteriores, é a incapacidade de ser obtida uma análise qualitativa da terapia, isto é, se a indicação dos antimicrobianos está adequada. Além disso, a medida não pode ser aplicada para comparações de consumo de antimicrobianos específicos. (BRASIL, 2017; POLK *et al.*, 2011).

Para DDD, DOT e LOT, o denominador padronizado com maior frequência é o número de pacientes-dia ou leitos-dia, por se tratar de medidas de incidência. Seu resultado é multiplicado e expresso por 100 ou 1.000 pacientes-dia. O número de pacientes-dia é obtido pela soma do número de pacientes internados na unidade ou setor, diariamente, durante o período avaliado. (BRASIL, 2017).

2.5.4 Dias Livres de Antimicrobianos (DLA)

Evitando-se as questões relacionadas à análise de consumo de antimicrobiano em terapias combinadas *versus* monoterapia, ou mesmo terapias de espectro estreito *versus* amplo espectro, é aplicável a medida dos Dias Livres de Antimicrobianos (DLA). Trata-se de um indicador simples, referindo-se à administração ou não de antimicrobiano, consolidando-se como uma medida mais ampla de impacto do PGTA. (MORRIS, 2014).

Enquanto a DOT fornece uma estimativa rasa do impacto direto das intervenções do time PGTA e não estabelece a quantidade de antimicrobiano diretamente evitada, bem como seu custo evitado direto, a DLA, por sua vez, é útil para calcular o número de dias que o indivíduo faria uso de antimicrobiano, mas foi evitado, resultando de intervenções do time PGTA para interrupção da exposição ao antimicrobiano. (DATTA *et al.*, 2018).

2.6 Métrica farmacoeconômica: análise de custo-minimização

Diante do consumo exacerbado de medicamentos em diagnósticos e tratamentos nos últimos anos, a *American Board of Internal Medicine Foundation* criou a Campanha “*Choosing Wisely*” em 2012, cujo objetivo é dialogar com profissionais e pacientes sobre essa problemática, encorajando o uso de medicina baseada em evidências, diminuindo o uso de testes desnecessários e tratamentos que podem resultar em danos ao paciente. (WOLFSON; SANTA; SLASS, 2014).

Desse modo, como as doenças infecciosas são um importante problema de saúde para pacientes em todo o mundo, os Programas *Stewardship* são um foco importante nas recomendações “*Choosing Wisely*”, sendo consistentes com o intuito de prevenir o surgimento e disseminação de microrganismos resistentes em serviços de saúde. (LEHMANN *et al.*, 2017; MORGAN *et al.*, 2016).

O Programa *Stewardship*, por sua vez, tem como objetivos melhorar os desfechos clínicos dos usuários, com uma terapia antimicrobiana mais segura, além de reduzir a resistência antimicrobiana e, como consequência da otimização terapêutica, gerar impacto na redução de custos no cuidado em saúde. (NATHWANI *et al.*, 2019). Os gestores administrativos, portanto, também passam a se interessar pelo impacto financeiro do PGTA. (BEARDSLEY *et al.*, 2012). Assim, a análise dos custos associados às intervenções do time é necessária para sustentar o uso de recursos, bem como selecionar estratégias eficientes de otimização da terapia. (HOOMANS; SEVERENS, 2014).

Após o início empírico de um antimicrobiano, é importante que ocorra uma revisão contínua de sua dose, duração e indicação quando culturas e novos dados clínicos do usuário estão disponíveis. (CAMPION; SCULLY, 2018; CDC, 2014). Isso favorece o impacto do time PGTA na aplicação de estratégias para descontinuação do tratamento, descalonamento e conversão da terapia IV em favor da sua formulação oral. Essas estratégias podem resultar na redução dos custos com antimicrobianos (custo evitado). (GRABE; RESMAN, 2018; TABAH *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática realizada por Nathwani *et al.* (2019) analisou 146 estudos com avaliação de impactos clínicos e econômicos de PGTA, realizados entre os anos de 2000 e 2017. Com relação ao impacto econômico, 91 (62%) estudos relataram mudanças nos custos

com antimicrobiano, dos quais, 87 destacaram desfecho econômico pertinente. Aproximadamente 92% dos 87 estudos mostraram uma diminuição nos custos com antimicrobiano variando de 0,06 a 80,1%.

Muitas análises farmacoeconômicas de PGTA utilizam a abordagem de análise de custo-minimização. (ARNOLD, 2009; YOU, 2015). As análises de custo-minimização são as mais simples de serem realizadas (Quadro 1), em que se avalia a diferença de custos entre intervenções alternativas sem diferença terapêutica nos desfechos clínicos. Portanto, ao compará-las, assume-se que as alternativas são igualmente eficazes e efetivas e, desse modo, a diferença é apenas nos custos. Os custos são comparados, partindo do pressuposto de que a intervenção com menor custo seja adotada. (HIGGINS; HARRIS, 2012).

Quadro 1 – Caracterização dos tipos básicos de análise farmacoeconômica

Tipo de estudo	Metodologia	Unidade de medida de resultado
Custo-minimização	Compara duas intervenções com mesma efetividade, mas diferentes custos.	Assume-se ser equivalente em grupos comparáveis (unidades monetárias)
Custo-efetividade	Compara duas intervenções com diferentes custos e efetividade. Os dados de efetividade muitas vezes são baseados em efetividade relatada na literatura.	Unidades naturais (anos de vida ganhos, por exemplo)
Custo-utilidade	Compara duas intervenções, semelhante à custo-efetividade. No entanto, o resultado de interesse é <i>Quality-adjusted Life Years</i> (QALY)	QALY ou outras utilidades
Custo-benefício	Compara duas intervenções. Os dados de custo são obtidos de forma semelhante ao de custo-efetividade. Todavia, os dados de resultados são baseados na atribuição de valores monetários a custos e benefícios.	Unidades monetárias

Fonte: adaptado de Rascati (2009) e Roudsari *et al.* (2016).

Os indicadores farmacoeconômicos do PGTA, portanto, focam, principalmente,

sobre a mudança no orçamento de medicamentos como resultado da redução do uso de agentes antimicrobianos, enquanto os indicadores clínico-assistenciais se atêm à segurança das intervenções do time PGTA. (LIEW *et al.*, 2012; LIN *et al.*, 2013; MALANI *et al.*, 2013).

A avaliação de custo evitado pode ser interpretada na “Regra dos 30%”, na qual Nathwani e Sneddon (2013) resumiram vários fatores que afetam a prescrição de antimicrobiano:

- a) Cerca de 30% de todos os pacientes hospitalizados em qualquer momento recebem antimicrobianos;
- b) Mais de 30% dos antimicrobianos são prescritos inadequadamente na comunidade;
- c) Até 30% de toda a profilaxia cirúrgica é inadequada;
- d) Aproximadamente 30% dos custos de farmácia hospitalar se destinam ao uso de antimicrobianos;
- e) 10-30% dos custos de farmácia podem ser economizados por atuação do ASP.

No Brasil, os estudos farmacoeconômicos constituem uma área recente e ainda escassa. Em revisão da literatura realizada por Baldoni *et al.* (2014), as publicações com esse tema tiveram início em 2002 e discreto aumento até 2014. Um trabalho semelhante realizado por Packeiser e Resta (2014) analisando o mesmo período identificou apenas 16 estudos abordando análises farmacoeconômicas. Trata-se, portanto, de uma área pouco explorada, mas que tem se mostrado essencial para as tomadas de decisões quanto aos recursos assistenciais e financeiros de instituições públicas e privadas.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Realizar análise de custo-minimização promovida por aplicação das estratégias de otimização terapêutica do Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana (PGTA) em um Hospital Universitário no Ceará.

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar o perfil de terapia anti-infecciosa dos pacientes monitorizados pelo PGTA;
- b) Analisar o perfil de estratégias de otimização terapêutica aplicadas em decorrência de auditorias prospectivas do PGTA;
- c) Mensurar o consumo de antimicrobianos dos pacientes acompanhados pelo PGTA por meio de métricas farmacoepidemiológicas, a saber: Dose Diária Definida, Dias de Terapia, Duração da Terapia e Dias Livres de Antimicrobianos;
- d) Realizar análise de custo associada ao consumo dos antimicrobianos envolvidos nas principais estratégias de custo-minimização aplicadas pelo PGTA.

4 MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

Foi realizado estudo do tipo longitudinal retrospectivo, desenvolvido no período de fevereiro de 2017 a dezembro de 2019.

4.2 Local da pesquisa

O Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) faz parte do complexo hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC), prestando assistência de alta complexidade à saúde, consolidando-se como centro de referência para a formação de recursos humanos e para o desenvolvimento de pesquisas em saúde. A importância da instituição em seu caráter assistencial reflete-se por sua rotina de realização de transplantes, atuação em pesquisas clínicas vinculadas a diferentes programas de pós-graduação e participação em estudos multicêntricos em protocolos de pesquisa clínica avançada.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) é responsável direta pelo controle de antimicrobianos da instituição. Um dos métodos utilizados visando o uso racional desses medicamentos, portanto, é o preenchimento de ficha de antimicrobianos, que deve ser realizado em qualquer situação de início do uso desses medicamentos. A ficha é preenchida pelo médico assistente da respectiva unidade e encaminhada ao Serviço de Farmácia.

Seguindo protocolo específico, o início de uso de antimicrobianos de reserva terapêutica é realizado por sistema de pré-autorização, em que o médico assistente da unidade discute o caso clínico com o infectologista da CCIH, obtendo, assim, a senha para liberação do medicamento pelo Serviço de Farmácia mediante apresentação da ficha de antimicrobianos e sua respectiva prescrição. Assim, inicia-se a monitorização da terapia antimicrobiana pelo farmacêutico clínico, que, semanalmente, realiza visita clínica com infectologista.

O HUWC, ainda, foi o primeiro hospital público do Ceará a implementar o Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana (PGTA), em 2017. O PGTA é vinculado à CCIH, sendo atuante na otimização da terapia antimicrobiana, com acompanhamento contínuo de parâmetros farmacológicos, clínicos e laboratoriais dos pacientes por ele monitorados.

4.3 População do estudo

Pacientes adultos (acima de 18 anos) internados no HUWC, em uso de antimicrobianos de reserva terapêutica e/ou estratégicos (Quadro 2) por período maior que 24 horas e sem perda de seguimento de acompanhamento clínico por transferência intra-hospitalar para unidade não monitorizada pelo PGTA.

Quadro 2 – Descrição dos antimicrobianos monitorizados pelo PGTA, HUWC*

	Definição	Antimicrobiano
Reserva	Necessidade de preenchimento de formulário de solicitação e de pré-autorização por infectologista	Anfotericina B lipossomal, anfotericina B complexo lipídico, anidulafungina, daptomicina, ertapenem, imipenem + cilastatina, linezolida, meropenem, piperaciliza + tazobactam, polimixinas B e E, tigeciclina, voriconazol, micafungina, vancomicina e teicoplanina.
Estratégico	Passível de realização de ações de otimização como a terapia sequencial oral, devido ao seu perfil de boa biodisponibilidade acima de 80%.	Levofloxacino, ciprofloxacino, fluconazol, voriconazol, clindamicina e metronidazol.

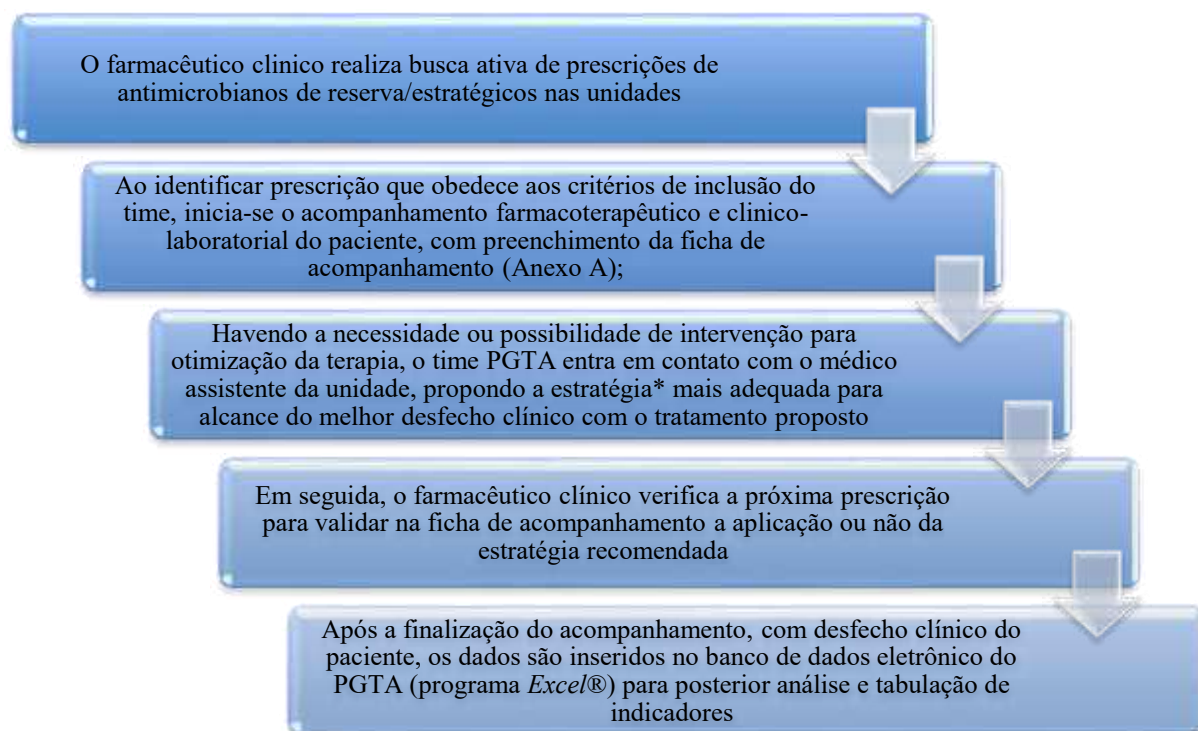
(Adaptado de ANVISA, 2017)

*Os antimicrobianos que não são monitorados pelo PGTA, mas que façam parte da terapia de pacientes acompanhados serão referidos neste trabalho como “Outros”.

4.4 Coleta de dados

Os dados foram coletados de acordo com rotina de acompanhamento do time PGTA (Figura 1):

Figura 1 – Fluxo de coleta de dados para acompanhamento terapêutico pelo time PGTA



Fonte: Elaborado pelos autores com base no fluxo de coleta de dados do PGTA, HUWC.

*Estratégias de otimização terapêutica: escalonamento, descalonamento, finalização do tratamento, redução do tempo de tratamento, prolongamento do tempo de tratamento, terapia sequencial oral (TSO), simplificação terapêutica (*step down*), troca terapêutica (*switch therapy*), monitorização sérica, otimização/ajuste de dose, solicitação de cultura, solicitação de ficha, solicitação de senha.

4.5 Variáveis do estudo

As variáveis utilizadas foram: perfil farmacoterapêutico, perfil de estratégias de otimização terapêutica, consumo e custo dos antimicrobianos.

4.6 Análise dos dados

Os dados foram analisados no programa *Excel*® para validação estatística de sua

relevância, com auditoria de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Foram contabilizados, assim, o número total de pacientes auditados, a quantidade de antimicrobianos monitorados pelo time PGTA nesse período e os custos associados aos antimicrobianos que sofreram estratégias terapêuticas com custo-minimização. Foi aplicado teste de Friedman para diferenças entre distribuição de valores.

O quadro abaixo (Quadro 3) estratifica as variáveis deste estudo, com suas respectivas fórmulas.

Quadro 3 – Variáveis e indicadores do estudo

Variável / Indicador	Fórmula
Perfil de antimicrobiano utilizado	Número absoluto de antimicrobiano utilizado, por antimicrobiano, no período analisado
DDD	$DDD = [(A / B)] \times 100 / P \quad (1)$ A: total do antimicrobiano consumido em gramas no período analisado; B: dose diária padrão do antimicrobiano calculada em gramas para adultos de 70kg, sem insuficiência renal (definido pela OMS); P: pacientes-dia do período analisado
DOT	$DOT/1000 \text{ pacientes-dia} = A/P \times 1000 \quad (2)$ A: dias de uso de cada antimicrobiano P: pacientes-dia do período analisado
LOT	$LOT/1000 \text{ pacientes-dia} = A/P \times 1000 \quad (3)$ A: soma dos dias de uso dos antimicrobianos

	P: pacientes-dia do período analisado
DLA	Dias livres = dias previstos – dias de uso (4)
Perfil de estratégias de otimização terapêutica	Número absoluto de estratégias aplicadas pelo time PGTA, por estratégia, no período analisado
Taxa de custo evitado*	Custo evitado = custo previsto – custo real (7) Taxa de custo evitado = (custo evitado/custo previsto) x 100 (8)

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

*O custo de antimicrobiano se baseia no custo de aquisição de cada antimicrobiano e a quantidade necessária para as doses administradas durante o tempo de tratamento. Utilizou-se a inflação do ano deste estudo para correção monetária.

4.7 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, com número de parecer de aprovação 3.697.674 (Anexo B). Todas as etapas da pesquisa foram desenvolvidas em conformidade com as exigências da resolução N° 466/12 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

5 RESULTADOS

5.1 Perfil demográfico dos pacientes acompanhados

Desde sua implementação, em fevereiro de 2017, até dezembro de 2019, o time PGTA acompanhou 1382 pacientes, com um total de 3669 antimicrobianos monitorados. Enquanto isso, 210 pacientes obtiveram perda de seguimento farmacoterapêutico por transferência intra-hospitalar para unidades sem acompanhamento do time PGTA (Tabela 1).

Tabela 1 – Descrição da população do estudo

	2017 n (%)	2018 n (%)	2019 n (%)	2017-2019 n
Pacientes acompanhados	410 (29,67)	452 (32,70%)	520 (37,63%)	1382
Antimicrobianos monitorados	1013 (27,61%)	1233 (33,61%)	1423 (38,78%)	3669
Perdas de seguimento	76 (36,19%)	75 (35,71%)	59 (28,10%)	210

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

A população do estudo correspondeu a 732 (52,97%) pessoas do sexo masculino e 650 (47,03%) do sexo feminino, com idade média de 52,7 anos. O tempo médio de internação hospitalar desses pacientes foi de 30,1 dias. Os desfechos clínicos analisados revelaram percentual de 72,72% (1005/1382) de alta hospitalar, diante de 26,48% (366/1382) de mortalidade (Tabela 2).

Tabela 2 – Perfil de pacientes acompanhados pelo PGTA

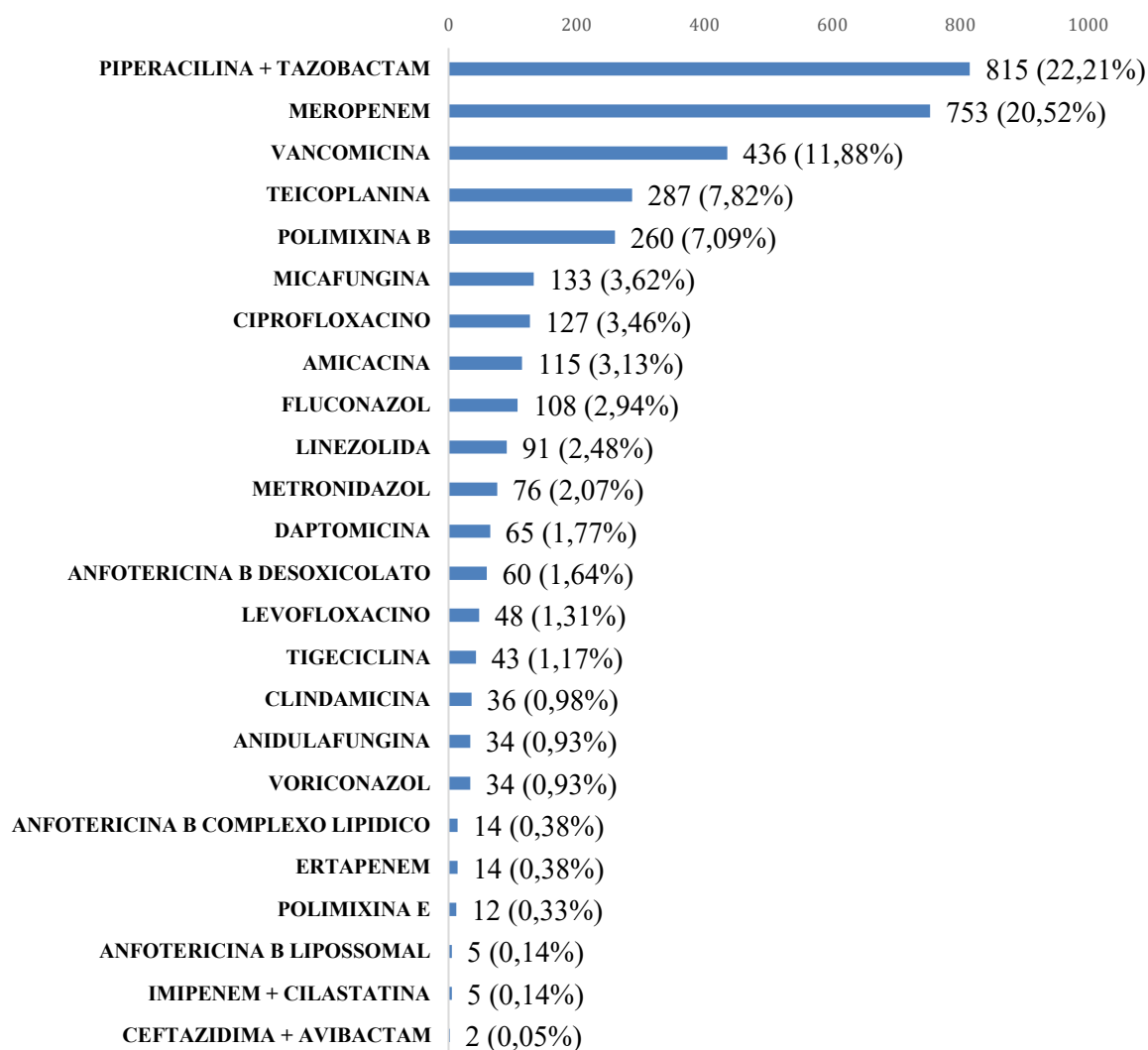
Variáveis		2017		2018		2019		2017-2019
		n	%	n	%	n	%	n
Sexo	Masculino	214	29,23	237	32,38	281	38,39	732
	Feminino	196	30,15	215	33,08	239	36,77	650
Idade	Média (anos)	55,7	-	51,8	-	51,0	-	52,7
Tempo de internação hospitalar	Média (dias)	26,4	-	33,6	-	30,1	-	30,1
Desfecho clínico	Alta	280	27,87	353	35,12	372	37,01	1005
	Óbito	125	34,15	96	26,23	145	39,62	366
	Transferência hospitalar	5	45,46	3	27,27	3	27,27	11

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

5.2 Perfil de terapia anti-infecciosa dos pacientes acompanhados pelo PGTA

Do total de 3669 antimicrobianos monitorados pelo time PGTA, foi evidenciado que as terapias anti-infecciosas mais prevalentes se relacionaram ao uso de piperacilina + tazobactam em 22,21% (815) dos casos e meropenem em 20,52% (753), conforme exposto no Gráfico 1.

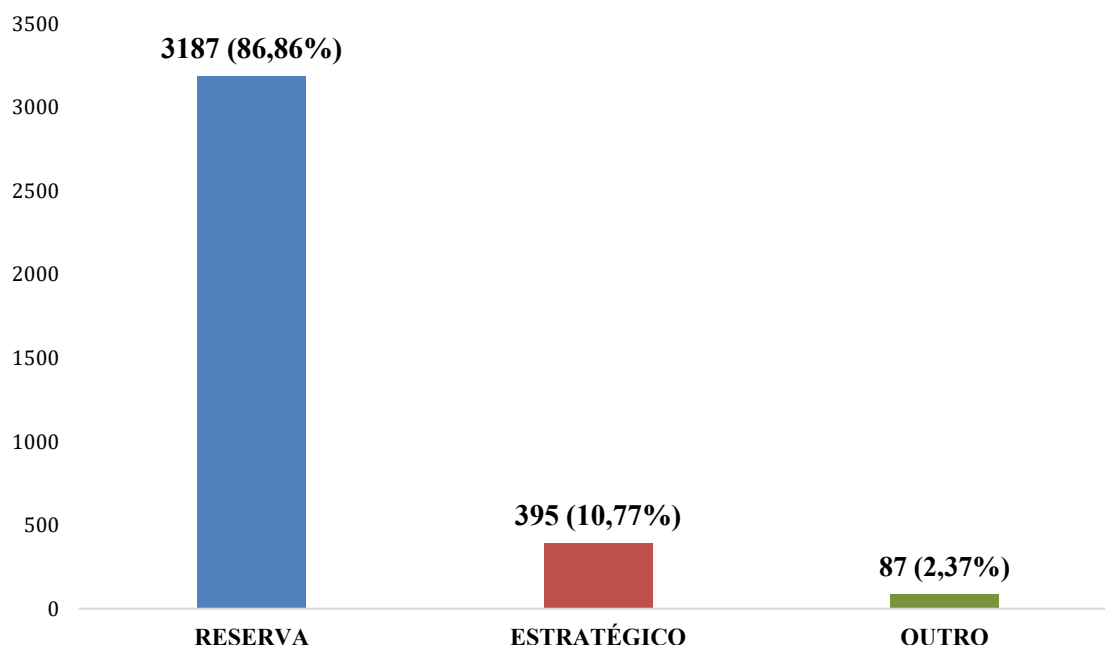
Gráfico 1 – Perfil de utilização de antimicrobianos de reserva terapêutica e estratégicos monitorizados pelo PGTA (n=3669)



Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

Também foi avaliada a estratificação da utilização de antimicrobianos a partir de cada categoria: reserva terapêutica, estratégico e outros antimicrobianos também usados na terapêutica de pacientes acompanhados pelo time. Observou-se que houve prevalência majoritária daqueles de reserva terapêutica, equivalendo-se a 86,86% (3187/3669) dos antimicrobianos utilizados no período (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Categorias de antimicrobianos monitorados pelo PGTA de acordo com seu perfil de utilização (n=3669)

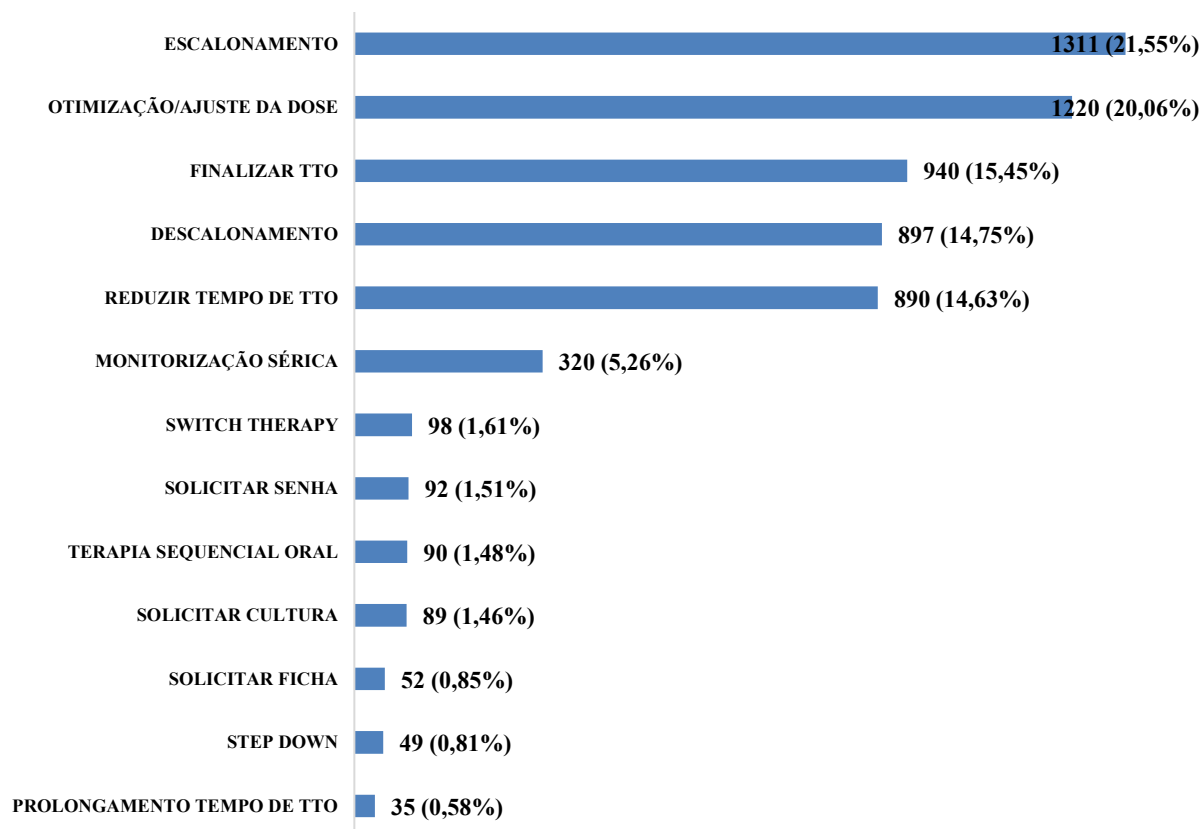


Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

5.3 Perfil de estratégias de otimização terapêutica aplicadas pelo PGTA

De 2017 a 2019, um total de 6083 estratégias de otimização terapêutica foram aplicadas pelo time PGTA. Dessas, as mais prevalentes corresponderam a 21,55% (1311/6083) de escalonamento, 20,06% (1220/6083) de otimização/ajuste de dose e 15,45% (940/6083) de finalização de tratamento (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Perfil de estratégias de otimização terapêutica aplicadas pelo time PGTA de 2017 a 2019 (n=6083)



Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

5.4 Métricas de consumo de antimicrobianos

5.4.1 Dose Diária Definida (DDD)

A DDD por 100 leito-dia de cada antimicrobiano foi calculada mensalmente a partir de janeiro de 2018 nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do hospital. Uma vez que o consumo de alguns antimicrobianos são pontuais ao longo do ano, utilizou-se do cálculo da mediana, para minimizar a influência nas discrepâncias do consumo. A Tabela 3 apresenta a DDD/100 leito-dia mediana de cada antimicrobiano, revelando, no período estudado, um consumo expressivo de meropenem (591,81), seguido de polimixina B (225,10), piperacilina +

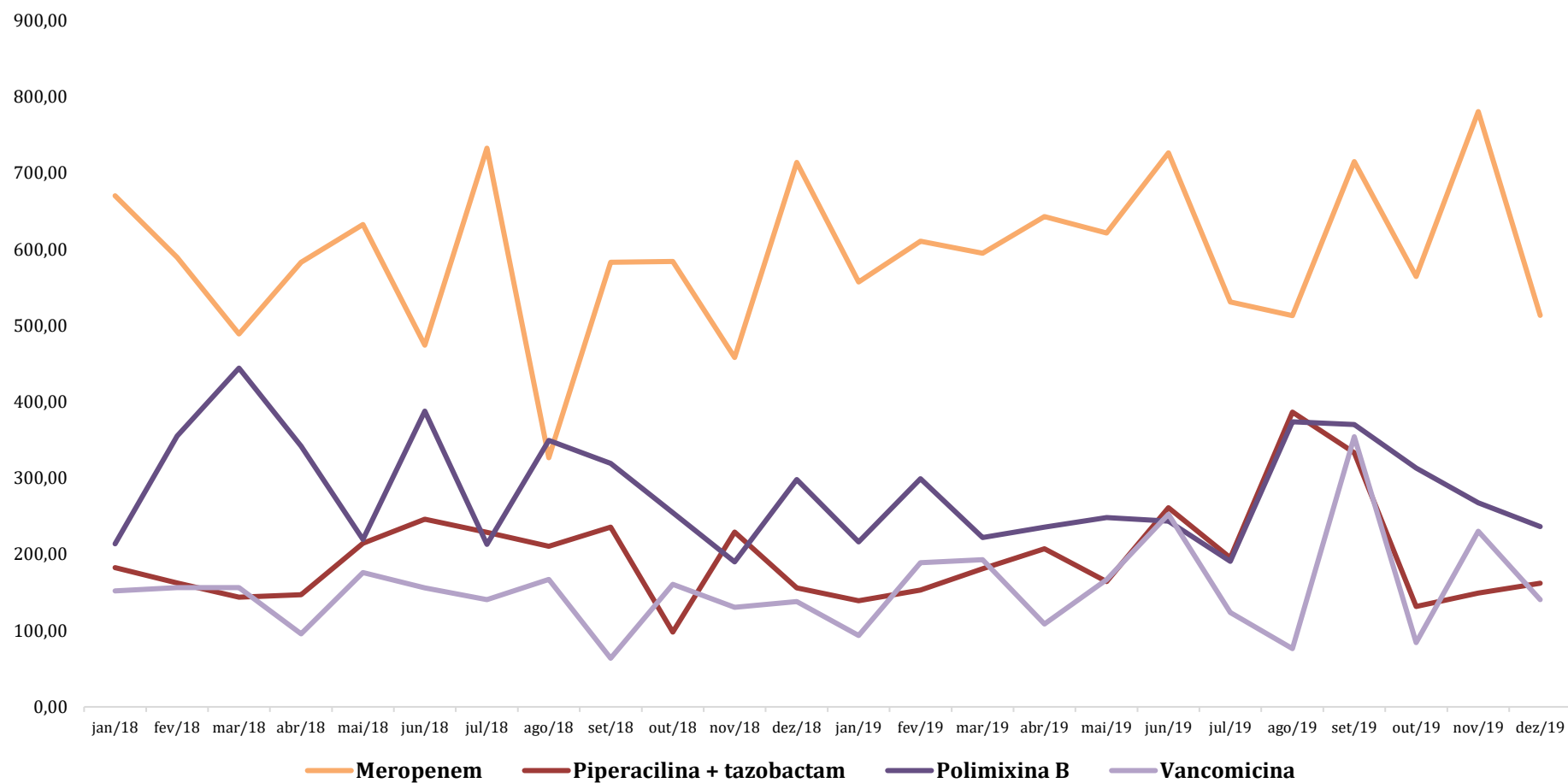
tazobactam (172,25) e vancomicina (146,35), estando a evolução do consumo desses antimicrobianos representada no Gráfico 4.

Tabela 3 – DDD/100 leito-dia mediana dos antimicrobianos de reserva e estratégicos utilizados nas UTI no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019

CÓDIGO ATC	ANTIMICROBIANO	2018	2019	2018-2019
J01DH02	Meropenem	583,53	535,36	591,81
J01XB02	Polimixina B	308,69	226,37	225,10
J01CR05	Piperacilina + tazobactam	196,49	150,59	172,25
J01XA01	Vancomicina	153,99	117,13	146,35
J02AC01	Fluconazol	108,23	74,02	123,63
J02AX05	Micafungina	112,54	64,12	111,97
J01XA02	Teicoplanina	94,85	138,11	106,38
J02AA01	Anfotericina B	50,93	57,30	103,90
J01XX11	Linezolida parenteral	59,08	45,01	84,04
J01MA02	Ciprofloxacina parenteral	54,08	53,23	52,00
J01AA12	Tigeciclina	22,95	29,95	14,68
J01MA12	Levofloxacina parenteral	16,80	59,67	10,54
J01XX09	Daptomicina	9,49	49,17	6,55
J01MA02	Ciprofloxacina oral	0,00	3,58	1,51
J01DH51	Imipenem	0,00	0,61	0,61
J01DH03	Ertapenem	0,00	0,00	0,00
J01MA12	Levofloxacina oral	0,00	0,00	0,00
J01XX11	Linezolida oral	0,00	0,00	0,00
J01XB01	Polimixina E	0,00	1,33	0,00
J02AA01	Anfotericina B lipossomal	0,00	1,70	0,00
J02AX06	Anidulafungina	0,00	0,00	0,00
J02AC03	Voriconazol	0,00	3,58	0,00

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

Gráfico 4 – DDD/100 leito-dia dos antimicrobianos mais consumidos nas UTI no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019



Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

5.4.2 Dias de Terapia (DOT)

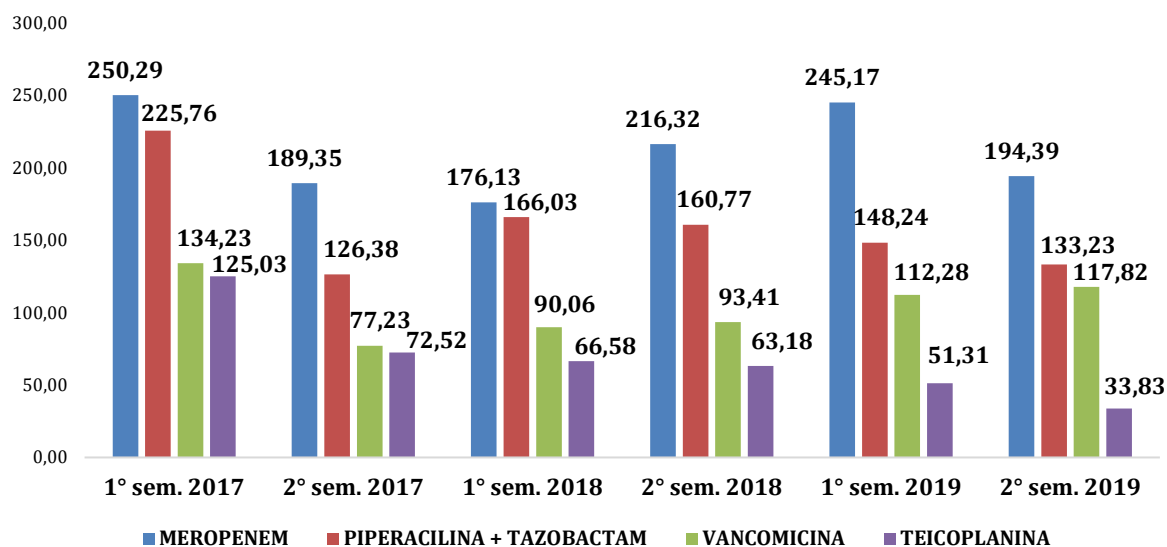
Durante o primeiro semestre de implantação do PGTA, as terapias anti-infecciosas de maior duração corresponderam ao uso de meropenem, piperacilina + tazobactam, vancomicina e teicoplanina, apresentando 250,29, 225,76, 134,23 e 125,03 DOT/1000 paciente-dia, respectivamente (Tabela 4). À medida que é consolidada a atuação do programa, observa-se uma redução do indicador para esses fármacos (Gráfico 5), de forma que, ao final do período analisado, há redução de 22,33% (55,90/250,29) no tempo de tratamento com meropenem, 40,99% (92,54/225,76) com piperacilina + tazobactam, 12,23% (16,41/134,23) com vancomicina e 72,94% (91,20/125,03) com teicoplanina.

Tabela 4 – DOT/1000 paciente-dia semestral dos antimicrobianos monitorados pelo PGTA de 2017 a 2019

Antimicrobiano	1º sem. 2017	2º sem. 2017	1º sem. 2018	2º sem. 2018	1º sem. 2019	2º sem. 2019
Meropenem	250,29	189,35	176,13	216,32	245,17	194,39
Piperacilina + tazobactam	225,76	126,38	166,03	160,77	148,24	133,23
Vancomicina	134,23	77,23	90,06	93,41	112,28	117,82
Teicoplanina	125,03	72,52	66,58	63,18	51,31	33,83
Polimixina B	106,39	60,99	73,55	59,24	67,51	64,76
Ciprofloxacino	57,09	19,12	18,49	18,44	14,50	8,46
Micafungina	43,88	19,12	28,45	37,36	29,28	30,24
Metronidazol	34,91	6,07	10,24	13,52	4,55	3,59
Fluconazol	34,68	12,90	21,34	28,15	15,92	21,55
Linezolida	23,35	18,05	27,88	18,56	20,32	6,84
Levofloxacino	20,29	10,62	5,41	2,58	8,67	9,38
Clindamicina	18,16	11,53	7,11	5,16	5,69	1,97
Amicacina	16,28	22,30	28,31	18,81	13,93	43,56
Daptomicina	14,15	8,34	18,64	11,68	31,41	16,68
Tigeciclina	12,03	15,63	7,97	9,71	12,51	9,38
Anidulafungina	9,44	21,70	4,27	8,85	6,96	2,43
Anfotericina B desoxicolato	7,55	36,87	12,80	13,15	16,63	5,56
Anfotericina B lipossomal	6,84	0,00	0,85	1,23	0,00	0,00
Polimixina E	3,54	3,19	0,85	4,92	1,42	3,82
Ertapenem	3,30	0,76	0,57	1,84	2,13	2,43
Imipenem + cilastatina	2,36	13,20	0,00	0,00	0,00	4,17
Voriconazol	2,12	9,41	0,71	14,01	16,34	6,72
Anfotericina B complexo lipídico	0,00	6,52	0,00	7,62	6,40	8,34
Ceftazidima + avibactam	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,51

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

Gráfico 5 – DOT/1000 paciente-dia semestral dos antimicrobianos mais utilizados monitorados pelo PGTA de 2017 a 2019

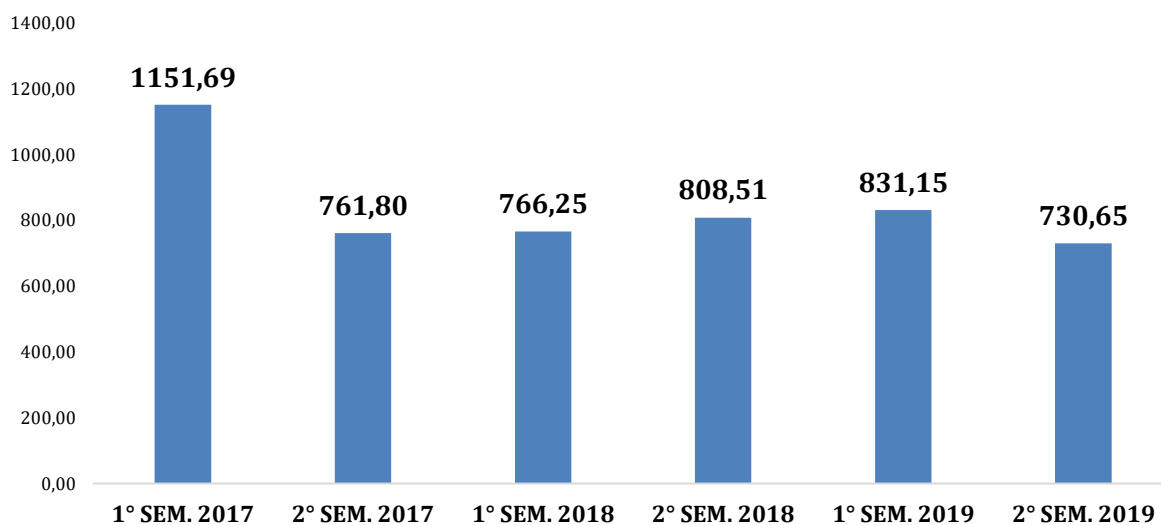


Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

5.4.3 Duração da Terapia (LOT)

Ao fim do primeiro ano após implementação do programa, a LOT semestral calculada por 1000 paciente-dia representou uma redução significativa de 33,85% (389,89/1151,69), conforme mostra o Gráfico 6. Nos semestres subsequentes, o indicador permaneceu inferior ao avaliado no primeiro semestre de 2017. A taxa de redução global equivaleu-se a 36,56% (421,04/1151,69).

Gráfico 6 – LOT/1000 paciente-dia semestral dos pacientes acompanhados pelo PGTA no período de 2017 a 2019



Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

5.4.4 Dias livres de antimicrobianos (DLA)

A redução da exposição dos pacientes aos antimicrobianos foi observada de forma crescente ao longo do período do estudo, revelando uma taxa de DLA de 23,31% (3089/13250) no primeiro ano e evoluindo para 30,73% (5536/18015) no terceiro ano após implantação do PGTA (Tabela 5). O percentual geral de DLA em todo o período foi equivalente a 26,73% (12787/47830).

Tabela 5 – Análise de Dias Livres de Antimicrobianos (DLA) de 2017 a 2019

	Previsão de tratamento	Dias de tratamento realizado	DLA	Porcentagem de dias livres de antimicrobiano
2017	13250	10161	3089	23,31%
2018	16565	12403	4162	25,13%
2019	18015	12479	5536	30,73%
2017-2019	47830	35043	12787	26,73%

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

5.5 Análise de custo-minimização

A análise de custos associados aos antimicrobianos apresentou importante custo evitado decorrente de estratégias de minimização de custo (descalonamento, redução de tempo e terapia sequencial oral) aplicadas durante o período do estudo (Tabela 6). A estratégia de redução de tempo representou taxa de custo evitado de 49,18% (589.758,02/1.199.278,07), sendo a mais expressiva dentre as estratégias analisadas.

Tabela 6 – Análise de custo por estratégia de custo-minimização aplicada pelo time PGTA

Estratégia	n	Custo previsto	Custo real	Custo evitado	Taxa de custo evitado
Descalonamento	897	R\$ 1.908.987,45	R\$ 1.501.878,16	R\$ 407.109,29	21,33%
Redução de tempo	890	R\$ 1.199.278,07	R\$ 609.520,05	R\$ 589.758,02	49,18%
Terapia sequencial oral	90	R\$ 135.134,11	R\$ 89.613,54	R\$ 45.520,57	33,69%
Total	1877	R\$ 3.243.399,63	R\$ 2.201.011,75	R\$ 1.042.387,88	32,14%

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

Os antimicrobianos mais consumidos de acordo com DOT/1000 paciente-dia neste estudo se referiram a 54,45% (1022/1877) das estratégias destacadas acima, com 18,43% (346/1877) destas para meropenem, 14,97% (281/1877) para piperacilina + tazobactam, 12,89% (242/1877) para vancomicina e 8,15% (153/1877) para teicoplanina (Tabela 7). Esses 4 medicamentos representaram 24,78% (258.306,03/1.042.387,88) do custo evitado total.

Tabela 7: Análise de custo-minimização dos antimicrobianos mais consumidos monitorados pelo PGTA

Antimicrobiano	Estratégias (n)	Custo previsto	Custo real	Custo evitado
Meropenem	346	R\$ 296.811,00	R\$ 235.169,69	R\$ 61.641,30
Piperacilina + tazobactam	281	R\$ 374.258,17	R\$ 223.513,98	R\$ 150.744,19
Vancomicina	242	R\$ 40.352,80	R\$ 28.026,04	R\$ 12.326,76
Teicoplanina	153	R\$ 115.482,48	R\$ 81.888,70	R\$ 33.593,78
Total	1022	R\$ 826.904,45	R\$ 568.598,41	R\$ 258.306,03

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

Ao total, contabilizou-se um percentual de custo evitado significativo de 32,14% (1.042.387,88/3.243.399,63; $p < 0,001$), sendo o ano de 2019 o de maior impacto global de minimização de custo, totalizando 40,36% (518.028,91/1.283.624,83; $p < 0,001$) de custo evitado (Tabela 8). O valor médio de custo previsto e custo realizado foi analisado ao longo do tempo, revelando significância do impacto na custo-minimização pelo time PGTA (Tabela 9 e Gráfico 7).

Tabela 8 – Análise de custo-minimização do time PGTA a partir de estratégias de descalonamento, redução de tempo e TSO aplicadas de 2017 a 2019

	Custo previsto	Custo real	Custo evitado	Taxa de custo evitado
2017	R\$ 474.626,68	R\$ 346.217,70	R\$ 128.408,98	27,05%
2018	R\$ 1.485.148,11	R\$ 1.089.198,13	R\$ 395.949,98	26,66%
2019	R\$ 1.283.624,83	R\$ 765.595,92	R\$ 518.028,91	40,36%

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

Tabela 9 – Valor médio do custo previsto e realizado após aplicação das estratégias descalonamento, redução de tempo e TSO

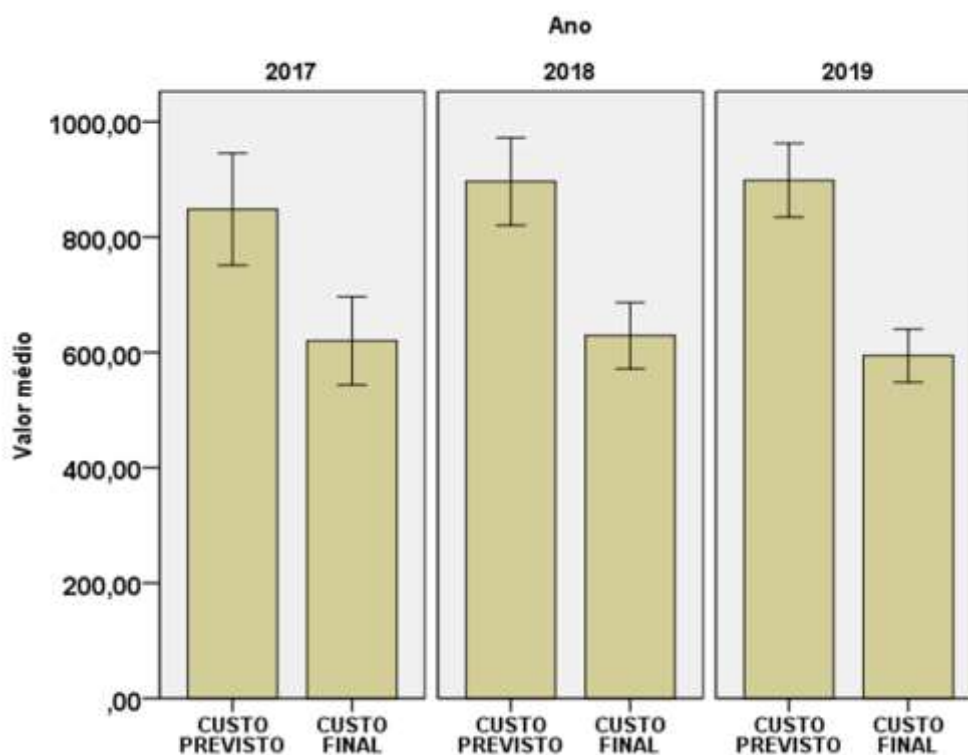
	CUSTO PREVISTO*			CUSTO FINAL*			P-valor**
	IC de 95%			IC de 95%			
	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Média	Limite Inferior	Limite Superior	
2017	848,21	945,22	751,20	630,52	707,45	553,59	<0,001
2018	918,54	997,41	839,67	651,56	711,71	591,41	<0,001
2019	910,35	975,60	845,11	631,71	682,42	580,99	<0,001
Total	899,28	943,86	854,70	637,56	672,17	602,95	<0,001

Fonte: Elaborado pelos autores com base no banco de dados do programa de gerenciamento de antimicrobianos

*Foram considerados quase 98% da totalidade dos dados, removendo valores acima de R\$ 5.000,00 reais

**Teste de Friedman para diferenças entre distribuição de valores

Gráfico 7 – Valor médio do custo previsto e realizado ao longo do tempo, após aplicação das estratégias descalonamento, redução de tempo e TSO desde a implementação do PGTA



6 DISCUSSÃO

O perfil demográfico dos pacientes acompanhados pelo time PGTA revelou uma população com predomínio do sexo masculino (52,97%). Estudos anteriores com abordagem de hospitalizações por infecções apresentaram resultados semelhantes, como o de Saliba *et al.* (2013), em que indivíduos do sexo masculino apresentaram maior susceptibilidade ao desenvolvimento de infecções, equivalendo a 51,70% de sua população de estudo.

A idade média da população do presente estudo, de 52,7 anos, também converge com a literatura. Na publicação de Kennedy *et al.* (2019), a faixa etária de 45 a 64 anos representou 24,39% dos indivíduos hospitalizados com doenças infecciosas ao longo de 14 anos de investigação, estando atrás apenas da faixa etária de 65 a 84 anos (31,97%).

O desenvolvimento de infecções em indivíduos do sexo masculino e com maior faixa etária pode estar relacionado com a maior prevalência de comorbidades nesses grupos, resultando em um aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas. (KAPPERT *et al.*, 2012; SALIBA *et al.*, 2013).

As infecções também se estabelecem como fator crítico para o aumento no tempo de internação. O tempo médio de internação dos pacientes deste estudo (30,1 dias) é bastante aproximado do observado por Barrasa-Villar *et al.* (2017), em pacientes que desenvolveram IRAS por microrganismos resistentes, de 29,8 dias, podendo chegar até 50,4 dias.

O PGTA tem apresentado melhora no indicador de performance, uma vez que, ao longo do período analisado, o número de pacientes acompanhados pelo time apresentou aumento consecutivo, enquanto que aqueles que sofreram perda de seguimento farmacoterapêutico reduziram de 36,19% para 28,10% no último ano.

Com relação à terapia antimicrobiana, 3669 antimicrobianos foram gerenciados pelo time PGTA, dos quais, 86,86% eram de reserva terapêutica. Os antimicrobianos de amplo espectro foram os mais frequentes, especialmente piperacilina + tazobactam (22,21%) e meropenem (20,52%). Isso pode ser decorrente de os protocolos clínicos institucionais elencarem esses antimicrobianos como primeiras escolhas para as bacteremias mais prevalentes.

Além disso, a associação empírica de antimicrobianos de acordo com a epidemiologia local, o quadro clínico e os fatores de risco do paciente é muito comum no ambiente hospitalar. Assim, com o objetivo de potencializar a terapêutica e reduzir a mortalidade, uma prática comum entre prescritores é a utilização de antimicrobianos de amplo

espectro. Em contrapartida, pode ser observado um alto consumo desses antimicrobianos, como destacado neste estudo, com maior risco de toxicidade, interações medicamentosas e, a longo prazo, maior incidência de diarreia por *Clostridium difficile*. (SANTOS *et al.*; SILVA; SILVA JÚNIOR, 2015).

Diante disso, estratégias de otimização terapêutica como descalonamento e redução de tempo de tratamento podem ser aplicadas para reduzir o consumo de antimicrobianos e melhorar o desfecho clínico do paciente (LA MARTIRE *et al.*, 2018; SCHMIDT-HIEBER *et al.*, 2019). Neste estudo, diante das 6083 estratégias aplicadas pelo time PGTA, as estratégias mais prevalentes foram escalonamento da terapia anti-infecciosa (21,55%), otimização/ajuste de dose do antimicrobiano (20,06%) e finalização de tratamento (15,45%).

A abordagem do escalonamento está relacionada com a complexidade e gravidade clínica do indivíduo, e isso recebe destaque uma vez que se trata de hospital com elevado número de pacientes imunossuprimidos.

O escalonamento é geralmente aplicável naqueles clinicamente instáveis, como nos casos de sepse grave, pacientes com colonização conhecida ou infecção prévia por bactérias multirresistentes. Nesses casos, pode ser necessário escalar para um agente de espectro mais amplo ou para um antifúngico adicional. (SCHMIDT-HIEBER *et al.*, 2019; TATARELLI; MIKULSKA, 2016).

A estratégia de otimização/ajuste de dose, por sua vez, também se consolida como ferramenta potencial para um desfecho clínico positivo do paciente, além de auxiliar na redução da incidência de resistência. Por utilizar método que avalia a correlação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD), o papel da farmácia clínica em garantir maior eficácia e segurança na terapia se constitui diminuindo o fator de risco modificável para emergência de resistência microbiana no uso de doses padronizadas. (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; SILVA *et al.*, 2020; WHO, 2017).

Já com relação à estratégia de finalização de tratamento, sua ampla utilização reafirma a importância dos protocolos clínicos interdisciplinares para evitar uso desnecessário de antimicrobianos, pressão seletiva e propagação da resistência, e, ainda, evitar custos adicionais na terapia antimicrobiana. (BARLAM *et al.*, 2016).

Como uma das estratégias do Plano Nacional para Prevenção e Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde, foi definida pela Anvisa a realização do

monitoramento nacional do consumo de antimicrobianos prioritários em UTIs adulto dos hospitais brasileiros, com objetivo de correlacionar esse consumo com os microrganismos que são isolados nas UTIs, tendo-se estas como um local crítico de disseminação de microrganismos resistentes. Para isto, determinou-se a DDD como medida padrão de consumo, constante na notificação nacional do consumo de antimicrobianos em UTI adulto. (BRASIL, 2017; BRASIL; 2020).

Ao analisar a DDD/100 paciente-dia nas UTI no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019, observou-se que os antimicrobianos mais consumidos foram meropenem (591,81), polimixina B (225,10), piperacilina + tazobactam (172,25) e vancomicina (146,35). O cálculo desse indicador não foi realizado no primeiro ano de implantação do PGTA, em 2017, pois, além do processo de estruturação inicial do programa, ainda não era um indicador cobrado pela ANVISA.

O alto consumo de antimicrobianos de amplo espectro em UTI também foi evidenciado utilizando a métrica no estudo de Balkhy *et al.* (2018), em que houve prevalência de meropenem (26,80%), piperacilina + tazobactam (16,50%) e vancomicina (10,70%). Ainda que não tenha sido possível relacionar a magnitude do uso inapropriado desses antimicrobianos, os autores ressaltaram que pode estar relacionado com o elevado percentual de uso inadequado desses medicamentos para tratar infecções graves em hospitais, que equivale a 14 a 79% do consumo internacional de antimicrobianos. (MARQUET *et al.*, 2015).

Na avaliação do consumo de antimicrobianos pela DOT/1000 paciente-dia, os dados do presente estudo mostraram que, à medida que se estabelecia a estruturação do PGTA, foi sendo revelada uma redução importante no tempo de tratamento dos antimicrobianos mais consumidos apontados pelo indicador: meropenem (22,33%), piperacilina + tazobactam (40,99%), vancomicina (12,23%) e teicoplanina (72,94%).

A expressiva redução no consumo de teicoplanina pode ser explicada pela maior monitorização do time PGTA quanto à sua indicação a partir da elaboração, pela CCIH, de protocolo clínico de utilização desse antimicrobiano.

Em estudo realizado por Rupali *et al.* (2019), ao analisar o impacto da implementação de um Programa *Stewardship* sobre o consumo de antimicrobianos, os resultados foram semelhantes ao exposto, em que carbapenêmicos (426,0 DOT/1000 paciente-dia) e beta-lactâmicos associados a inibidores da beta-lactamase (133,7 DOT/1000 paciente-

dia) estiveram entre os agentes anti-infecciosos mais consumidos, em que também pôde ser avaliada redução desse consumo no desenvolver do gerenciamento das terapias pelo time, equivalendo a 4,32% e 23,41%, respectivamente.

Com relação à análise da LOT/1000 paciente-dia, observou-se uma redução de 36,56% durante todo o período do estudo. Kreitmeyr *et al.* (2017), em seu trabalho, compararam a LOT obtida em dois diferentes períodos de 4 meses, após intervenções de Programa *Stewardship*. Como resultado, identificaram redução significativa de 7,7%, demonstrando que, mesmo em curto período de tempo, a redução na exposição dos pacientes aos fármacos é notável a partir de estratégias de otimização terapêutica de um time PGTA.

O DLA total entre 2017 e 2019 foi de 12787 dias, representando uma taxa de redução de 26,73% comparado ao tempo previsto no início de cada terapia. O declínio na duração da terapia antimicrobiana evidenciado na análise da LOT corrobora com o aumento do DLA ao longo do tempo. As duas métricas, portanto, são inversamente relacionadas. (MORRIS, 2014).

Além de traçar o perfil dos antimicrobianos mais consumidos, é importante que estudos futuros determinem sua correlação com os microrganismos isolados e seus perfis de resistência. A análise do uso inapropriado desses agentes ainda é pouco abordada na literatura, e seria de grande importância para otimizar intervenções de Programas *Stewardship*.

A implementação de um PGTA pode exigir recursos adicionais, como pessoal, equipamentos e materiais para sua efetivação. Portanto, uma barreira potencial para instituições que ainda não adotaram o PGTA são os custos iniciais associados a esses recursos. (NATHWANI *et al.*, 2019). Contudo, estudos têm demonstrado que os custos associados à implementação de um PGTA são potencialmente compensados por minimizações de custo subsequentes. (HOHN *et al.*, 2015; PATEL *et al.*, 2017).

A análise de custo desenvolvida neste trabalho contabilizou um custo evitado total de R\$1.042.387,88 a partir das estratégias de custo-minimização do PGTA, representando uma redução significativa de 32,14% ($p < 0,001$) desde sua implementação. O crescente aumento na taxa de custo evitado ao longo do tempo pode estar relacionado com a ampliação de auditorias prospectivas realizadas pelo time, associadas ao aumento no número de pacientes e de antimicrobianos monitorados.

Em revisão sistemática realizada por Huebner, Flessa e Huebner, O. (2019), de 16

estudos avaliados quanto ao impacto econômico do PGTA, 15 relataram efeitos no custo total devido a intervenções do time, resultando em custos evitados. A taxa média de custo evitado nesses estudos foi de 25,0%.

Em uma outra revisão, realizada por Karanika *et al.* (2016), a taxa de minimização de custo associado a antimicrobianos dentre os trabalhos analisados foi de 33,9%. Assim como no presente trabalho, em que houve 24,78% de custo evitado com meropenem, piperacilina + tazobactam, vancomicina e teicoplanina, o estudo de Karanika *et al.* também apresentou redução no consumo e no custo associado a carbapenêmicos e glicopeptídeos pós intervenções do PGTA.

Essa diminuição no consumo de agentes antimicrobianos de alta resistência potencial, como meropenem e vancomicina, indica que o PGTA se mostra efetivo não apenas porque resulta em uma diminuição na quantidade de antimicrobianos administrados, mas também por proporcionar as escolhas antimicrobianas mais adequadas, principalmente em se tratando da aplicação de estratégias de pré-autorização de antimicrobianos de reserva e *feedback* (CUNHA; VARUGHESE; MYLONAKIS, 2013; KARANIKA *et al.*, 2016; LAI *et al.*, 2016).

Além das estratégias de descalonamento e redução do tempo de tratamento, que estão entre as mais aplicadas pelo time, a terapia sequencial oral também representou impacto econômico positivo, com 33,69% de redução do custo previsto.

Em estudo de Sallach-Ruma *et al.* (2015), o custo evitado obtido com a administração de 518 doses de antimicrobianos elegíveis a TSO foi de cerca de US\$ 5242 durante um mês. Já o custo evitado perdido com o não sequenciamento de 1387 doses de antimicrobianos elegíveis para terapia oral foi de cerca de US\$ 8805.

A mudança da via endovenosa para a via oral pode ter alguns benefícios, como alta precoce, redução do risco de bacteremia, redução do uso de acesso venoso e incidência de tromboflebite e redução do custo do tratamento. (CYRIAC; JAMES, 2014). Entretanto, o TSO ainda não tem sido implementado totalmente em ambiente clínico hospitalar, no qual a maioria dos estudos mostraram que 60 a 75% dos pacientes elegíveis não recebem TSO. (SHRAYTEH; RAHAL; MALAEB, 2014). Algumas preocupações sobre a mudança da via de administração são descritas: absorção intestinal comprometida, diferença nos níveis séricos e pacientes críticos em UTI. (BÉÏQUE; ZVONAR, 2015).

Este trabalho apresentou algumas limitações, como a ausência de análise do período

de *baseline* e pré-implementação do PGTA, que sustentariam dados para avaliar o impacto do time por estudo de “antes e depois”. Com relação ao uso de antimicrobianos, a perda de seguimento de gerenciamento por transferência intra-hospitalar de pacientes para unidades sem acompanhamento do time retoma a importância que tem a abrangência plena do *Stewardship* em toda a instituição, diante dos desfechos positivos apresentados. Ainda, a análise farmacoeconômica de todas as estratégias aplicadas não pôde ser realizada, uma vez que o processamento de dados do Programa foi se aperfeiçoando com o tempo, bem como a utilização dos instrumentos de acompanhamento, necessitando de uma investigação mais detalhada para com os custos envolvidos nas demais estratégias, que pode ocorrer em estudos subsequentes.

7 CONCLUSÃO

O programa de gerenciamento da terapia antimicrobiana é uma das estratégias da OMS para conter a ameaça global da resistência microbiana, não podendo ser adiada. Com isso, frente ao esgotamento terapêutico resultante desse quadro, além da alta complexidade clínica dos pacientes assistidos no hospital em questão, em especial imunocomprometidos, é demandada rigorosa monitorização do time PGTA para prevenir desfechos desfavoráveis e custos ainda mais elevados.

Neste estudo, ao acompanhar a estruturação do PGTA pioneiro em hospital público no estado, foi possível identificar a redução no consumo de antimicrobianos monitorados pelo time multidisciplinar, com avaliação de métricas adotadas internacionalmente. Aliado a isso, houve crescente manejo terapêutico por estratégias de otimização aplicadas pelo time, das quais, aquelas analisadas em custo-minimização representaram importante impacto econômico nos custos associados a esses medicamentos.

A redução de custos com antimicrobianos evidenciada neste e em diversos estudos na literatura, portanto, é encorajadora para que o *Stewardship* esteja cada vez mais presente nos serviços de saúde como veículo fundamental no combate ao aumento da resistência microbiana. Entretanto, deve ser reiterado que os desfechos econômicos são uma consequência do programa, uma vez que o uso racional de antimicrobianos concorda com a redução no consumo desses fármacos.

REFERÊNCIAS

- ARNOLD, R. J. G. **Pharmacoeconomics: From Theory to Practice**. Boca Raton: CRC Press, 2009.
- ASÍN-PRIETO, E.; RODRÍGUEZ-GASCÓN, A.; ISLA, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 21, n. 5, p. 319–329, maio 2015.
- BALDONI, A. O. et al. Estudos Farmacoeconômicos no Brasil: onde estamos? **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v.5, n.4, p13-18, out./dez. 2014.
- BALKHY, H. H. et al. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: a 33-month surveillance study. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 156, 21 dez. 2018.
- BARLAM, T. F. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 62, n. 10, p. e51-77, 2016.
- BARRASA-VILLAR, J. I. et al. Impact on Morbidity, Mortality, and Length of Stay of Hospital-Acquired Infections by Resistant Microorganisms. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 4, p. 644–652, 15 ago. 2017.
- BARSOUMIAN, A. E.; WHITE, B. K.; YUN, H. C. Teaching Antimicrobial Stewardship to Infectious Disease Fellows Through Simulated Interdisciplinary Scenarios. **MedEdPORTAL : the journal of teaching and learning resources**, v. 14, n. 1, p. 10693, 16 jan. 2018.
- BEARDSLEY, J. R. et al. Show me the money: long-term financial impact of an antimicrobial stewardship program. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 33, n. 4, p. 398–400, abr. 2012.
- BÉÏQUE, L.; ZVONAR, R. Addressing Concerns about Changing the Route of Antimicrobial Administration from Intravenous to Oral in Adult Inpatients. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 68, n. 4, 25 ago. 2015.
- BOZKURT, F. et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital.

Journal of Infection and Public Health, 2014.

BRASIL. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 90, 2017.

BRASIL. Nota técnica GVIMS/GGTES nº 01/2020. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 1–25, 2020.

BRASIL. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 1–81, 2017.

BRASIL. Portaria Nº 2616, de 12 de maio de 1998. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**, mai. 1998.

BRASIL. Saúde e Política Externa: os 20 anos da Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde (1998-2018). **ASSESSORIA DE ASSUNTOS INTERNACIONAIS DE SAÚDE**, 2018.

BROTHERTON, A. L. Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 5, p. 965–976, set. 2018.

CAMPION, M.; SCULLY, G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 12, p. 647–655, 13 dez. 2018.

CDC. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities. **US Department of Health and Human Services, CDC**; 2017.

CDC. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. **US Department of Health and Human Services, CDC**, p. 40, 2019.

CDC. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. **US Department of Health and Human Services, CDC**, p. 40, 2014.

CHARANI, E.; HOLMES, A. Antibiotic Stewardship-Twenty Years in the Making. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 8, n. 1, p. 7, 24 jan. 2019.

CIŽMAN, M.; SROVIN, T. P. Antibiotic consumption and resistance of gram-negative pathogens (collateral damage). **GMS infectious diseases**, v. 6, p. Doc05, 2018.

CUNHA, C. B.; VARUGHESE, C. A.; MYLONAKIS, E. Antimicrobial stewardship programs (ASPs). **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 147–149, 15 fev. 2013.

CYRIAC, J.; JAMES, E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 5, n. 2, p. 83, 2014.

DANTAS, S. C. C. Farmacia e Controle das Infecções Hospitalares. **Pharmacia Brasileira**, v. 80, n. Fevereiro/Março, p. 20, 2011.

DATTA, S. et al. Days of Therapy Avoided: A Novel Method for Measuring the Impact of an Antimicrobial Stewardship Program to Stop Antibiotics. **Journal of hospital medicine**, v. 13, n. 5, p. 326–327, 1 fev. 2018.

DONABEDIAN, A. An Introduction to Quality Assurance in Health Care. Oxford: Oxford University Press. **Croatian Medical Journal**, v. 1, n. 5, p. 240, 2003.

EMBERGER, J. et al. The Current State of Antimicrobial Stewardship: Challenges, Successes, and Future Directions. **Current Infectious Disease Reports**, v. 20, n. 9, p. 31, 29 set. 2018.

FERNANDES, P. Antibacterial discovery and development—the failure of success? **Nature Biotechnology**, v. 24, n. 12, p. 1497–1503, dez. 2006.

FORTIER, M. et al. Impact of a checklist used by pharmacists on hospital antimicrobial use: a patient-level interrupted time series study. **Journal of Hospital Infection**, v. 103, n. 3, p. 251–258, nov. 2019.

FRIEDMAN, N. D.; TEMKIN, E.; CARMELI, Y. The negative impact of antibiotic resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 5, p. 416–422, maio 2016.

GRABE, M. J.; RESMAN, F. Antimicrobial Stewardship: What We All Just Need to Know. **European Urology Focus**, v. 5, n. 1, p. 46–49, jan. 2019.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. DA S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.

HA, D. R.; HASTE, N. M.; GLUCKSTEIN, D. P. The Role of Antibiotic Stewardship in Promoting Appropriate Antibiotic Use. **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 13, n. 4,

p. 376–383, 2017.

HAGEN, A. et al. Comparison of antibiotic and acyclovir usage before and after the implementation of an on-site FilmArray meningitis/encephalitis panel in an academic tertiary pediatric hospital: a retrospective observational study. **BMC Pediatrics**, v. 20, n. 1, p. 56, 5 dez. 2020.

HAMAD, M. et al. Superbugs but no drugs: steps in averting a post-antibiotic era. **Drug discovery today**, v. 24, n. 12, p. 2225–2228, 2019.

HIGGINS, A. M.; HARRIS, A. H. Health Economic Methods: Cost-Minimization, Cost-Effectiveness, Cost-Utility, and Cost-Benefit Evaluations. **Critical Care Clinics**, v. 28, n. 1, p. 11–24, jan. 2012.

HIRSCH, E. F. “The Treatment of Infected Wounds,” Alexis Carrel’s Contribution to the Care of Wounded Soldiers During World War I. **The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care**, v. 64, n. Supplement, p. S209–S210, mar. 2008.

HOHN, A. et al. Antibiotic consumption after implementation of a procalcitonin-guided antimicrobial stewardship programme in surgical patients admitted to an intensive care unit: a retrospective before-and-after analysis. **Infection**, v. 43, n. 4, p. 405–412, 15 ago. 2015.

HOLLOWAY, K.; DIJK, L. V. The world medicines situation: rational use of medicines. **The World Medicines Situation**, v. 2, n. 2, p. 24–30, 2011.

HOOMANS, T.; SEVERENS, J. L. Economic evaluation of implementation strategies in health care. **Implementation Science**, v. 9, n. 1, p. 168, 18 dez. 2014.

HUEBNER, C.; FLESSA, S.; HUEBNER, N.-O. The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. **Journal of Hospital Infection**, v. 102, n. 4, p. 369–376, ago. 2019.

IDSA. **IDSA response to the Joint Commission’s Proposed Standard for Antimicrobial Stewardship in various types of facilities, (AHC, CAH,HAP, NCC, and OBS)**. 2017.

Disponível em: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/policy--advocacy/current_topics_and_issues/access_and_reimbursement/2015/123015-idsa-response-to-tjc-as-standard_final.pdf>.

JOHNSON, A. P. et al. Improving feedback of surveillance data on antimicrobial

consumption, resistance and stewardship in England: putting the data at your Fingertips.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, p. dkw536, 20 dez. 2016.

KALLEN, M. C. et al. How to measure quantitative antibiotic use in order to support antimicrobial stewardship in acute care hospitals: a retrospective observational study.

European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, v. 38, n. 2, p. 347–355, fev. 2019.

KAPPERT, K. et al. Impact of Sex on Cardiovascular Outcome in Patients at High Cardiovascular Risk. **Circulation**, v. 126, n. 8, p. 934–941, 21 ago. 2012.

KARANIK, 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, ago. 2016.

KENNEDY, J. L. et al. Infectious Disease Hospitalizations. **Chest**, v. 156, n. 2, p. 255–268, ago. 2019.

KREITMEYER, K. et al. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. **Infection**, v. 45, n. 4, p. 493–504, 10 ago. 2017.

LA MARTIRE, G. et al. De-escalation and discontinuation strategies in high-risk neutropenic patients: an interrupted time series analyses of antimicrobial consumption and impact on outcome. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 37, n. 10, p. 1931–1940, 26 out. 2018.

LAI, C.-C. et al. Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. **Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi**, v. 49, n. 1, p. 74–82, fev. 2016.

LEHMANN, C. et al. The “Choosing Wisely” initiative in infectious diseases. **Infection**, v. 45, n. 3, p. 263–268, 13 jun. 2017.

LIEW, Y. X. et al. Impact of an antimicrobial stewardship programme on patient safety in Singapore General Hospital. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 40, n. 1, p. 55–60, jul. 2012.

LIN, Y.-S. et al. Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 11, p. 1069–1072, nov. 2013.

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, jan. 2016.

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

MALCOLM, W. et al. From intermittent antibiotic point prevalence surveys to quality improvement: experience in Scottish hospitals. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 2, n. 1, p. 3, 2013.

MARINS, T. A. et al. Evaluation of Candida bloodstream infection and antifungal utilization in a tertiary care hospital. **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 187, 2018.

MARQUET, K. et al. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 63, 2015.

MCGOWAN, J. E.; GERDING, D. N. Does antibiotic restriction prevent resistance? **New horizons (Baltimore, Md.)**, v. 4, n. 3, p. 370–6, ago. 1996.

MOEHRING, R. W. et al. Expert Consensus on Metrics to Assess the Impact of Patient-Level Antimicrobial Stewardship Interventions in Acute-Care Settings. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 64, n. 3, p. 377–383, 1 fev. 2017.

MOHR, K. I. History of Antibiotics Research. **Current topics in microbiology and immunology**, v. 398, p. 237–272, 2016.

MOORE, L. et al. Donabedian's structure-process-outcome quality of care model. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 78, n. 6, p. 1168–1175, jun. 2015.

MORENCY-POTVIN, P.; SCHWARTZ, D. N.; WEINSTEIN, R. A. Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 1, p. 381–407, 14 jan. 2017.

MORGAN, D. J. et al. Choosing Wisely in Healthcare Epidemiology and Antimicrobial Stewardship. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 37, n. 7, p. 755–760, 28 jul. 2016.

MORRIS, A. M. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. **Current Treatment Options in Infectious Diseases**, v. 6, n. 2, p. 101–112, 26 jun. 2014.

NAGEL, J. L. et al. Demonstrating the value of antimicrobial stewardship programs to hospital administrators. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 59 Suppl 3, p. S146-53, 15 out. 2014.

NATHWANI, D. **ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP: A practical guide to implementation in hospitals**. 2019. Disponível em: <<https://www.biomerieux.com/sites/corporate/files/antimicrobial-stewardship-educational-booklet-offered-by-biomerieux.pdf>>.

NATHWANI, D. et al. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 8, n. 1, p. 35, 12 dez. 2019.

NATHWANI, D.; SNEDDON, J. **ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP: A practical guide to implementation in hospitals**. 2013. Disponível em: <<http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2013/07/Stewardship-Booklet-Practical-Guide-to-AntimicrobialStewardship-in-Hospitals.pdf>>.

O'NEILL, J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. **The Review on Antimicrobial Resistance, Chaired Jim O'Neill**. dez. 2014.

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

PACKEISER, P. B.; RESTA, D. G. FARMACOECONOMIA: UMA FERRAMENTA PARA A GESTÃO DOS GASTOS COM MEDICAMENTOS EM HOSPITAIS PÚBLICOS. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 4, p. 215, 18 dez. 2014.

PADOVEZE, M. C. et al. The concept of vulnerability applied to Healthcare-associated Infections. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 1, p. 299–303, fev. 2019.

PATEL, T. S. et al. Cost Analysis of Implementing Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry Plus Real-Time Antimicrobial Stewardship Intervention for Bloodstream Infections. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 1, p. 60–67, jan. 2017.

PATTERSON R. A.; STANKEWICZ H.A. Penicillin Allergy. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**, jan. 2020.

PENESYAN, A.; GILLINGS, M.; PAULSEN, I. Antibiotic Discovery: Combatting Bacterial Resistance in Cells and in Biofilm Communities. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 5286–5298, mar. 2015.

POLK, R. E. et al. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 53, n. 11, p. 1100–10, dez. 2011.

RASCATI, K. L. **Essentials of pharmacoeconomics**. Artmed, v. 1, p280, 2009.

REDDY, S. C. et al. Antibiotic use in US hospitals: quantification, quality measures and stewardship. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 13, n. 7, p. 843–54, jul. 2015.

RENK, H. et al. Antibiotic stewardship in the PICU: Impact of ward rounds led by paediatric infectious diseases specialists on antibiotic consumption. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 8826, 1 dez. 2020.

RONČEVIĆ, T.; PUIZINA, J.; TOSSI, A. Antimicrobial peptides as anti-infective agents in pre-post-antibiotic era? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 22, 2019.

ROUDSARI, B. et al. Introduction to Cost Analysis in IR: Challenges and Opportunities. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 27, n. 4, p. 539- 545.e1, abr. 2016.

RUPALI, P. et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention in India: Evaluation of post-prescription review and feedback as a method of promoting optimal antimicrobial use in the intensive care units of a tertiary-care hospital. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 40, n. 05, p. 512–519, 14 maio 2019.

SALIBA, W. et al. Trends in the burden of infectious disease hospitalizations among the elderly in the last decade. **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 536–540, set. 2013.

- SALLACH-RUMA, R. et al. Correlates and Economic and Clinical Outcomes of an Adult IV to PO Antimicrobial Conversion Program at an Academic Medical Center in Midwest United States. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 28, n. 3, p. 238–248, 7 jun. 2015.
- SANTOS, R. G. et al. Prescrições de antimicrobianos de uso restrito de pacientes internados em um hospital de ensino. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.7, n.1, p8-12, jan./mar. 2016.
- SCHMIDT-HIEBER, M. et al. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 17, n. 12, p. 983–995, 2 dez. 2019.
- SCIENCE, M. et al. Quality Metrics for Antimicrobial Stewardship Programs. **Pediatrics**, v. 143, n. 4, p. e20182372, 29 abr. 2019.
- SHRAYTEH, Z. M.; RAHAL, M. K.; MALAEB, D. N. Practice of switch from intravenous to oral antibiotics. **SpringerPlus**, v. 3, n. 1, p. 717, 9 dez. 2014.
- SILVA, C. D. ELFIN. R. DA; SILVA JÚNIOR, M. Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 3, p. 448–453, 30 jun. 2015.
- SILVA, S. D. et al. Linguistic and cultural adaptation to the Portuguese language of antimicrobial dose adjustment software. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 23 jan. 2020.
- STANDIFORD, H. C. et al. Antimicrobial Stewardship at a Large Tertiary Care Academic Medical Center: Cost Analysis Before, During, and After a 7-Year Program. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, 2012.
- TABAH, A. et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patient. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 2, p. 245–265, 28 fev. 2020.
- TATARELLI, P.; MIKULSKA, M. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats. **Future Microbiology**, v. 11, n. 6, p. 767–780, jun. 2016.
- TIMBROOK, T. T.; HURST, J. M.; BOSSO, J. A. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Utilization, Bacterial Susceptibilities, and Financial Expenditures at an Academic Medical Center. **Hospital Pharmacy**, v. 51, n. 9, p. 703–711, out. 2016.

WHO. **Antibiotic resistance**, jul. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>>.

WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. **Microbe Magazine**, v. 10, n. 9, p. 354–355, 1 set. 2015.

WHO. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**, 2012.

WHO. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**, 2019.

WHO. **Lack of new antibiotics threatens global efforts to contain drug-resistant infections**, jan. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>>.

WHO. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. **World Health Organization**, 2017.

WOLFSON, D.; SANTA, J.; SLASS, L. Engaging physicians and consumers in conversations about treatment overuse and waste: a short history of the choosing wisely campaign. **Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges**, v. 89, n. 7, p. 990–5, jul. 2014.

WORLD BANK. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. **World Bank Report**, n., p. 141, mar. 2017.

YOU, J. Antimicrobial stewardship programs – cost-minimizing or cost-effective? **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 16, n. 2, p. 155–157, 22 jan. 2015.

ANEXO A – FICHA DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES DO PGTA

Nº:				HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO – HUWC/ UFF		EBSERH	
				GESTÃO STEWARDSHIP DE ANTIMICROBIANOS			
Paciente + Idade + Sexo: Leito: Prontuário: Data de intern.: Especialidade:				HDA Comorbidades e/ou condições clínicas: HAS () DM () TXR () TXH () DRC () Outras:		Internação prévia? S () N () UTI? S () N () VM? S () N ()	
						Uso prévio de ATM? S () N () Quais?	
						#Desfecho: Data: / /	
Demografia	MEDICAMENTO/ DOSE / POSOLOGIA / VIA			PREVISÃO:	DATA:	CULTURA SOLICITADA?	
				INÍCIO: /	AJUSTE DE DOSE	S () N ()	
				FIM: /		ATM DE ACORDO? S () N () NAI ()	
	INDICAÇÃO			TOPOGRAFIA	LOCAL DE PR:	FICHA ATB? S () N ()	PARECER COM? S () N () NAI ()
	DATA						
DIAS ATM							
Antibiótico/terapia	MEDICAMENTO/ DOSE / POSOLOGIA / VIA			PREVISÃO:	DATA:	CULTURA SOLICITADA?	
				INÍCIO: /	AJUSTE DE DOSE	S () N ()	
				FIM: /		ATM DE ACORDO? S () N () NAI ()	
	INDICAÇÃO			TOPOGRAFIA	LOCAL DE PR:	FICHA ATB? S () N ()	PARECER COM? S () N () NAI ()
	DATA						
DIAS ATM							
MEDICAMENTO/ DOSE / POSOLOGIA / VIA			PREVISÃO:	DATA:	CULTURA SOLICITADA?		*ESTRATÉGIAS DO TIME STEWARDSHIP
			INÍCIO: /	AJUSTE DE DOSE	S () N ()		QUAL? QUEM? QUAL? QUEM?
			FIM: /		ATM DE ACORDO? S () N () NAI ()		REALIZADA? S () N () NP
INDICAÇÃO			TOPOGRAFIA	LOCAL DE PR:	FICHA ATB? S () N ()	PARECER COM? S () N () NAI ()	GUIADA POR CULTURA? S () N ()
DATA							REALIZADA? S () N () NP
DIAS ATM							GUIADA POR CULTURA? S () N ()
MEDICAMENTO/ DOSE / POSOLOGIA / VIA			PREVISÃO:	DATA:	CULTURA SOLICITADA?		*ESTRATÉGIAS DO TIME STEWARDSHIP
			INÍCIO: /	AJUSTE DE DOSE	S () N ()		QUAL? QUEM? QUAL? QUEM?
			FIM: /		ATM DE ACORDO? S () N () NAI ()		REALIZADA? S () N () NP
INDICAÇÃO			TOPOGRAFIA	LOCAL DE PR:	FICHA ATB? S () N ()	PARECER COM? S () N () NAI ()	GUIADA POR CULTURA? S () N ()
DATA							REALIZADA? S () N () NP
DIAS ATM							GUIADA POR CULTURA? S () N ()

LEGENDA: *Estratégias do time: QUAL? 1- Descolamento 2- Encolamento 3- Finalizar Tratamento 4- Reduzir tempo de uso 5- TSO (EV-VO) 6- Switch 7- Step Down 8- Solicitar cultura 9- Otimização da dose 10- Monitorização sérica 11- Solicitar SONHA 12- Solicitar FICHA 13- Ajuste da dose 14- Prolongamento tempo de uso QUEM? 1-Farmacologista clínico 2- Infectologista 3-Time STEWARDSHIP 4- Médico Assistente #Desfecho: 1- Alta 2- Óbito 3- Transfêrencia hospitalar

Elaboração: Renan Castro, CRF 3447; Thayara Freitas; Revisão: Alcântara Neto, CRF 3820; Henry Palco, CRF 2262

Versão nº 06
 Revisão em: 16/07/2018

Microbiológico	Tipo de cultura*	Nº do pedido	Data de entrada	Data do recebimento	Data do resultado	Microorganismo isolado? Qual?	Coleta em vigência de ATM? Qual?
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
						S () N ()	S () N ()
Parâmetros de monitorização	DATA						
	Tipo de Dieta**						
	Medicamento VO?						
	Temperatura (°C)						
	Leucócitos						
	Cálculos Jovens						
	PCR						
	Lactato						
	Ureia						
	Creatinina						
Clearance							

LEGENDA: Tipo de Cultura*: 1- Hemocultura 2- Urocultura 3- Swab retal 4- Ferida Operatória 5- Aspirado Traqueal 6- Lavado brônco-alveolar 7- Ponta de Cateter 8- Cúrio (Específico) 9- Tipo de Dieta**: 1- Via oral 2- Sonda nasogástrica(SNG)/nasogástrica (SNG) 3- Via parenteral

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana (Stewardship) em um Hospital Universitário

Pesquisador: Jorge Lutz Nobre Rodrigues

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21510719.8.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.697.674

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo e prospectivo, descritivo, do tipo follow up onde cada paciente será controle dele mesmo. O período do estudo será de Fevereiro de 2018 a Dezembro de 2023, onde a inclusão dos pacientes será feita de fevereiro de 2018 a janeiro de 2023. A monitorização terapêutica dos antimicrobianos de reserva/estratégicos envolverá a análise sistemática e continua de parâmetros clínico-laboratoriais (sinais vitais, hemograma, antibiograma, exames bioquímicos, evolução clínica do médico assistente, evolução da equipe interdisciplinar) de acordo com o Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos esses achados serão analisados de forma conjunta e sinergicamente todo o time interdisciplinar deve interagir com suas competências complementares, contemplando e direcionando as estratégias de otimização do uso dos antimicrobianos selecionadas para este estudo de acordo com o Protocolo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas. A população do estudo será composta pelos pacientes em uso de antimicrobianos de reserva ou estratégicos internados nas unidades da instituição ou em atendimento ambulatorial. A coleta de dados (parâmetros clínico-laboratoriais e farmacoterapêuticos) será realizada diariamente pelo colaborador do Serviço de Farmácia do Hospital (SFH) ou pelos membros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) através da análise da prescrição médica, prontuário, sistema informatizado da instituição e dos desfechos.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3388-4569

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br