



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

**CLARA CONRADO MOURA**

**GESTÃO CLÍNICA DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE**  
**PNEUMONIA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA:**  
**CARACTERÍSTICAS E IMPACTO ECONÔMICO.**

**FORTALEZA**

**2019**

CLARA CONRADO MOURA

**GESTÃO CLÍNICA DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE  
PNEUMONIA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA:  
CARACTERÍSTICAS E IMPACTO ECONÔMICO.**

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

Orientadora: Prof. Dra. Ângela Maria de  
Souza Ponciano  
Coorientadora: Farmacêutica Jéssica  
Ferreira Romero

FORTALEZA

2019

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)

---

M885p Moura, Clara Conrado Moura

Gestão clínica de antimicrobianos para o tratamento de pneumonia em um hospital privado de fortaleza: características e impacto econômico/ Clara Conrado Moura Moura - 2019.

72 f.: il. Color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano

Coorientação: Jéssica Ferreira Romero

1. Antimicrobianos. 2. Stewardship. 3. Resistência microbiana. 1. Título  
CDD615

---

CLARA CONRADO MOURA

GESTÃO CLÍNICA DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE  
PNEUMONIA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA:  
CARACTERÍSTICAS E IMPACTO ECONÔMICO.

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

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

BANCA EXAMINADORA

---

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

---

Prof. Dra. Mirian Parente Monteiro  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Luciana Macatrão Nogueira Nunes  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe e minha tia, Raimunda Moura e Maria de Fátima, pelos conselhos, conversas e por me darem suporte durante todo o período da graduação.

A minha orientadora Prof. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano por ter me acolhido para a realização deste trabalho. Obrigada pelos conhecimentos transmitidos.

Agradeço as professoras participantes da banca examinadora que dividiram comigo esse momento tão importante e esperado.

A Prof. Dra. Maria Augusta Drago Ferreira por ter me acolhido no início da graduação com a minha chegada ao projeto de extensão, o Centro de Estudos em Toxicologia da UFC (CEATOX-UFC), logo depois na monitoria de Toxicologia I. Obrigada pelos conhecimentos transmitidos, suas palavras me motivam a ser uma pessoa e profissional melhor.

Aos farmacêuticos da Assistência e Auditoria Farmacêutica (ASSFAR), por terem possibilitado a realização da pesquisa, pela atenção e receptividade prestada, companheirismo, amizade. O apoio de vocês foi essencial para a conclusão de mais essa etapa.

Aos meus amigos Nicolle Lima, Laélia Bezerra pelos conhecimentos compartilhados, pelas experiências vivenciadas e pela amizade.

As minhas duas grandes amigas Cecília e Bianca, pelas conversas, conselhos, risadas e por dividirem os momentos de tensão e de alegria que tivemos ao longo das cadeiras, pelas ajudas oferecidas e sempre bem-vindas e pela parceria.

Ao meu namorado Alysson Martins, obrigado pelo companheirismo, amor e por dividir os momentos difíceis e as vitórias e pelo significado que nossa amizade tem.

A todos que, contribuíram direta e indiretamente, para a realização deste trabalho e para a minha formação.

## RESUMO

O aumento da prevalência de microrganismos multirresistentes gera um aumento de custos para os serviços de saúde, devido a fatores como aumento do período de internação e necessidade de uso de antimicrobianos mais potentes. A pneumonia consiste na terceira causa mais comum de morte em todo mundo, sendo definida como infecção aguda do parênquima pulmonar. Pode ser causada por uma variedade de microrganismos e pode ser classificada como pneumonia adquirida na comunidade (PAC), pneumonia adquirida no hospital (PAH) e pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV). O presente estudo tem como objetivo apresentar o perfil de utilização de antimicrobianos em um hospital da rede privada de Fortaleza, Ceará e os resultados de minimização de custos e impacto econômico que a adoção das estratégias do programa de gerenciamento de antimicrobianos implantado trouxe para a operadora de saúde. Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo, constituído de uma população de pacientes registrados no sistema da operadora, que estiveram internados no hospital do estudo e utilizaram antimicrobianos para o tratamento de pneumonia, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018. Foram incluídos no estudo 3912 pacientes, destes houve uma maior frequência de internação de pacientes com intervalo de idade 79 a 88 anos e que apresentaram alta como principal desfecho. Também foi observado, em relação as comorbidades, uma alta prevalência de hipertensão e diabetes mellitus. E de acordo com a terapia antimicrobiana, foi observado uma maior frequência de uso de antimicrobianos de amplo espectro com destaque para a classe dos beta lactâmicos com inibidores de beta lactamase, porém, foi observado uma menor frequência de utilização de antimicrobianos de reserva terapêutica. Também foi observado uma alta frequência de solicitações de culturas, com o isolamento predominante de gram-negativos, com padrão de resistência ESBL. E com relação aos aspectos econômicos, foi possível observar uma redução significativa de custos relacionados a antimicrobianos, com a adoção das estratégias de gerenciamento de antimicrobianos, o que evidencia uma das vantagens quanto a incorporação das estratégias do programa para as atividades e fluxos de um hospital, com destaque para as estratégias de gerenciamento de tempo, terapia sequencial oral e descalonamento.

**Palavras-chave:** Antimicrobianos. Gestão de antimicrobianos. Resistência microbiana a antibióticos.

## ABSTRACT

The increased costs for health services due to factors such as increased length of stay and the need for more potent antimicrobials. Pneumonia is the third most common cause of death worldwide and is defined as acute pulmonary parenchyma infection. It can be caused by a variety of microorganisms and can be classified as community-acquired pneumonia (CAP), hospital-acquired pneumonia (PAH) and mechanical ventilation-associated pneumonia (VAP). This study aims to present the profile of antimicrobial use in a private hospital in Fortaleza, Ceará and the results of cost minimization and economic impact that the adoption of the strategies of the implanted antimicrobial management program brought to the health care provider. This is a retrospective and descriptive study, consisting of a population of patients registered in the health care provider system, who were hospitalized in the study hospital and used antimicrobials for the treatment of pneumonia, from January 2010 to December 2018. Included in the study 3912 patients, of these there was a higher frequency of hospitalization of patients with age range 79 to 88 years and who were discharged as the main outcome. Regarding comorbidities, a high prevalence of hypertension and diabetes mellitus was also observed. And according to antimicrobial therapy, a higher frequency of broad spectrum antimicrobial use was observed, especially the beta lactam class with beta lactamase inhibitors, but a lower frequency of use of therapeutic reserve antimicrobials was observed. It was also observed a high frequency micro-organism culture, with the predominant isolation of gram negative, with ESBL resistance pattern. Regarding the economic aspects, it was possible to observe a significant reduction of costs related to antimicrobials, with the adoption of antimicrobial management strategies, which highlights one of the advantages of incorporating program strategies into the activities and flows of a hospital, highlighting time management strategies, oral sequential therapy and discontinuation of antimicrobial de-escalation of drug resistance.

**Keywords:** Antimicrobials. Antimicrobial stewardship.

## LISTA DE GRÁFICOS

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Gráfico 1 | – Proporção de óbitos (%) por região e grupo de causas do ano de 2011..... | 19 |
| Gráfico 2 | – Perfil de comorbidade mais prevalentes nos pacientes incluídos no estudo | 45 |



# **LISTA DE TABELAS**<sup>[CM1]</sup>

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Tabela 1  | Taxa de internação hospitalar por pneumonia no Brasil.....   | 18 |
| Tabela 2  | Proporção de óbitos (%) por infecções do trato respiratório.....   | 18 |
| Tabela 3  | Perfil de faixa etária dos pacientes incluídos no estudo .....   | 44 |
| Tabela 4  | Distribuição do período de internação hospitalar .....   | 44 |
| Tabela 5  | Perfil de desfecho apresentados pelos pacientes do estudo .....  | 45 |
| Tabela 6  | Perfil de utilização de antimicrobianos .....  | 46 |
| Tabela 7  | Distribuição da utilização de antimicrobianos por classe farmacológica ...   | 47 |
| Tabela 8  | Distribuição da utilização de antimicrobianos de acordo com a via de administração.....                                  | 48 |
| Tabela 9  | Distribuição da prescrição de antimicrobianos por unidade de internação...   | 48 |
| Tabela 10 | Distribuição do uso de antimicrobianos de reserva terapêutica e emissões de pareceres da CCIH .....                      | 49 |
| Tabela 11 | Distribuição de utilização dos antimicrobianos de reserva terapêutica.....   | 49 |
| Tabela 12 | Perfil de solicitações por tipo de cultura microbiológicas.....  | 50 |
| Tabela 13 | Distribuição de solicitações por tipo de material biológico .....  | 50 |
| Tabela 14 | Perfil de isolamento de culturas com amostra de foco pulmonar .....  | 51 |
| Tabela 15 | Perfil de Solicitações e Adesão das Estratégias de Otimização de Terapia Antimicrobiana dos Pacientes com Pneumonia..... | 53 |
| Tabela 16 | Perfil de Economia com as Estratégias de Otimização de Terapia Antimicrobiana dos Pacientes com Pneumonia                | 53 |



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|         |   |
|---------|---|
| AVC     | Acidente Vascular Cerebral  |
| ANVISA  | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                |
| ASP     | <i>Antimicrobial Stewardship Program</i>                                |
| ESBL    | Beta-lactamase de espectro estendido                                    |
| CAAE    | Certificado de Apresentação para Apreciação Ética                       |
| CID-10  | Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde |
| CCIH    | Comissão de Controle de Infecção Hospitalar                             |
| CIM     | Concentração Inibitória Mínima  |
| DATASUS | Departamento de Informática do SUS                                      |
| DPOC    | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica                                      |
| EUA     | Estados Unidos da América   |
| HAS     | Hipertensão Arterial Sistêmica  |
| IACS    | Infecção Associada a Saúde  |
| IBGE    | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                         |
| ISGH    | Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar                                  |
| IC      | Intervalo de Confiança  |
| KPC     | <i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemase                              |
| LPS     | Lipopolissacarídeos   |
| NBR     | Norma Brasileira Regulamentar   |
| OPS     | Operadora de Plano de Saúde   |
| OMS     | Organização Mundial da Saúde  |
| PAC     | Pneumonia Adquirida na Comunidade                                       |
| PAH     | Pneumonia Adquirida no Hospital ou Nosocomial                           |
| HCAP    | Pneumonia Associada a Cuidados de Saúde                                 |
| PAV     | Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica                               |
| PBP     | Proteínas Ligadoras da Penicilina                                       |
| RCD     | Resolução da Diretoria Colegiada  |
| SARS    | Síndrome Respiratória Aguda Grave                                       |
| MERS    | Síndrome Respiratória do Oriente Médio                                  |
| SIH     | Sistema de Informações Hospitalares                                     |
| SUS     | Sistema Único de Saúde  |
| MRSA    | <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina                   |
| TI      | Tecnologia de Informação  |
| UCE     | Unidade de Cuidados Especiais   |
| UTI     | Unidade de Terapia Intensiva  |

## LISTA DE SÍMBOLOS

%    Porcentagem

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....   | 15 |
| 2. OBJETIVOS.....   | 17 |
| 2.1. Objetivo geral.....  | 17 |
| 2.2. Objetivos específicos .....  | 17 |
| 3. REFERENCIAL TEÓRICO .....  | 18 |
| 3.1. Pneumonia .....  | 18 |
| 3.1.1. Definição .....  | 18 |
| 3.1.2. Dados Epidemiológicos.....   | 18 |
| 3.1.3. Etiologia e patogênese.....  | 20 |
| 3.1.4. Diagnóstico e exames complementares.....   | 23 |
| 3.1.5. Tratamento .....   | 24 |
| 3.2. Histórico geral da descoberta e utilização de antimicrobianos .....                          | 26 |
| 3.3. Uso irracional de antimicrobianos .....  | 27 |
| 3.4. Resistência microbiana .....   | 28 |
| 3.5. Mecanismos de Resistência .....  | 30 |
| 3.5.1. Inativação enzimática de antimicrobianos .....   | 30 |
| 3.5.2. Modificação do alvo do antimicrobiano .....  | 32 |
| 3.5.3. Bombas de efluxo .....   | 32 |
| 3.6. Importância de ações de controle de infecções.....   | 33 |
| 3.7. Medidas de controle e restrição do uso de antimicrobianos no Brasil.....                     | 34 |
| 3.8. Programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos: <i>Antimicrobial Stewardship</i> ..... | 35 |
| 3.8.1. Estratégias do Programa Stewardship.....   | 36 |
| 3.8.1.1 Auditoria prospectiva com intervenção e feedback .....                                    | 36 |
| 3.8.1.2. Terapia Sequencial Oral.....   | 37 |
| 3.8.1.3. Gestão de Tempo de Tratamento .....  | 38 |
| 3.8.1.4. Descalonamento.....  | 38 |
| 3.8.1.5. Solicitação do parecer da CCIH.....  | 39 |
| 3.8.1.6. Solicitação da Cultura .....   | 39 |

|  |    |
|--|----|
| 3.8.2. Atuação do Farmacêutico Clínico no Programa Stewardship .....                                   | 39 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS .....   | 40 |
| 4.1. Delineamento do tipo de estudo.....   | 40 |
| 4.2. Local: características do hospital .....  | 40 |
| 4.3. População e período de estudo.....  | 41 |
| 4.4. Critérios de Inclusão e Exclusão .....  | 41 |
| 4.4.2. Critérios de Exclusão .....   | 41 |
| 4.5.1. Descrição do sistema e fluxograma de coleta de dados para o banco de dados da operadora.....    | 42 |
| 4.5.2. Caracterização do banco de dados específico .....   | 42 |
| 4.6. Variáveis do estudo.....  | 42 |
| 4.7. Análise dos Dados.....  | 43 |
| 4.8. Aspectos éticos.....  | 43 |
| 5. RESULTADOS.....   | 44 |
| 6. DISCUSSÃO .....   | 53 |
| REFERÊNCIAS .....  | 60 |
| ANEXO A - PARECER CONSUBISTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA .....  | 68 |
| ANEXO B – DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO.....   | 69 |
| ANEXO C- TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO.....  | 70 |
| ANEXO D – TABELA COM O PERFIL DE COMORBIDADES MAIS PREVALENTES DOS PACIENTES INCLUIDOS NO ESTUDO ..... | 71 |

## 1. INTRODUÇÃO

A pneumonia pode ser definida como infecção aguda do parênquima pulmonar, que pode ser causada por uma variedade de microrganismos, como bactérias, fungos e vírus (MANDELL et al., 2007). Pode ser classificada como pneumonia adquirida na comunidade (PAC), pneumonia adquirida no hospital (PAH) ou nosocomial, pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) e pneumonia associada a cuidados de saúde (HCAP), contudo este último termo apresenta-se entrando em desuso devido as limitações inerentes ao conceito (MANDELL et al., 2007; KALIL et al., 2015; EWIG et al., 2019).

Consiste na terceira causa mais comum de morte em todo mundo, sendo associada a aproximadamente 50 % de todos os casos de episódios de sepse e choque séptico e no Brasil destaca-se por taxas importantes de internação hospitalar (MARTIN, 2012; WHO, 2014). Com isso, fomenta-se que está associada com o aumento de morbimortalidade e custos em saúde (ALMIRALL, et al., 2000; EBER, 2010).

As taxas de internações por pneumonia tanto no Brasil como em outros países vêm diminuindo consideravelmente, e em contrapartida a taxa de mortalidade hospitalar vem em tendência ascendente, fator que pode estar relacionado com casos mais graves de internação e o envelhecimento da população (TOYOSHIMA; ITO; GOUVEIA, 2005; CORRÊA et al., 2009).

Com isso, ressalta-se que a pneumonia pode acometer pacientes de todas as idades e espectro de saúde, havendo uma predileção por subgrupos específicos de pacientes, nos quais apresentam comorbidades e fatores que possibilitam uma maior predisposição para o desenvolvimento da doença (GOMES, 2001; BRAR, 2011).

O processo patológico comumente se caracteriza pela infecção e inflamação do parênquima pulmonar, no qual haverá o influxo de células do sistema imune, eritrócitos, células mononucleares, fibrina e líquido. E nesse aspecto, tipos individuais de pneumonia podem diferir na localização exata e no modo de disseminação da infecção. Além de que os microrganismos que podem estar associados ao desenvolvimento da doença podem variar de acordo com a população específica do estudo (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

O uso de medicamentos pela população brasileira se mantém crescente, devido principalmente a fatores como aumento da expectativa de vida, que está relacionada com

o aumento da carga de doenças crônicas. Contudo, apesar dos investimentos financeiros buscando facilitar o acesso universal a saúde, ainda há dificuldade de acesso, demora e baixa qualidade no atendimento nos serviços de saúde, tanto públicos como também privados. Além disso, a veiculação de propagandas, a cultura de manutenção de uma “farmacinha caseira” e a crença de que medicamentos podem trazer solução para tudo, se tornam fatores que contribuem ainda mais para o processo da automedicação (NAVES; CASTRO; CARVALHO, 2010; OPAS, 2012).

Como consequência do processo de automedicação, há o crescente uso indiscriminado de antimicrobianos que contribuem para o processo de desenvolvimento da resistência bacteriana. Como tentativa de controlar o acesso aos antimicrobianos, em maio de 2011 foi publicado a RDC N° 20 cujo objetivo seria estabelecer critérios sobre prescrição, dispensação e controle dos antimicrobianos, de modo a racionalizar o acesso e prevenir o uso indiscriminado e consequentemente o aumento da resistência microbiana (ANVISA, 2011).

Porém, a resistência bacteriana ainda representa um risco à qualidade de vida humana conquistada ao longo dos anos e compromete o orçamento dos sistemas de saúde, que apesar de esforços, ainda se configura como um problema de saúde mundial, de modo a chamar atenção de vários órgãos governamentais nacionais e internacionais (PASKOVATY, 2005; FISHMAN, 2006; HAMBRAEUS, 2006; COSTA, 2017).

Diante dessa realidade, várias iniciativas vêm sendo propostas com a finalidade de prevenir ou minimizar a situação atual. E dentre as estratégias destacam-se a vigilância da resistência aos antimicrobianos, a promoção do uso adequado dos antimicrobianos, a aplicação de normas destinadas a coibir a venda de antimicrobianos sem prescrição e o cumprimento estrito das medidas de prevenção e das infecções, obrigatoriedade da criação e padronização da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) nos hospitais brasileiros e implantação dos programas de gerenciamento de antimicrobianos (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004; ANVISA, 2012; ANVISA, 2017).



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar o perfil de utilização de antimicrobianos para o tratamento de pneumonia, em um hospital privado de Fortaleza, Ceará, através de um Programa de Gestão Clínica de Antimicrobiano (*Stewardship*) sob a perspectiva de uma Operadora de Plano de Saúde.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Delinear o perfil dos pacientes acompanhados pelo programa que foram tratados para pneumonia durante o período de estudo;
- Apresentar o tempo médio de internação e a duração média de tratamento com antimicrobianos;
- Identificar as classes de antimicrobianos mais prescritos e sua frequência de utilização de acordo com as unidades de internação;
- Avaliar o perfil de solicitação de culturas, os microrganismos mais envolvidos nas infecções e seu perfil de resistência;
- Demonstrar o impacto econômico do programa de gestão clínica de antimicrobianos para a operadora de plano de saúde.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1. Pneumonia**

##### **3.1.1. Definição**

A pneumonia pode ser definida como infecção aguda do parênquima pulmonar, causada por uma variedade de microrganismos, como bactérias, fungos e vírus (MANDELL et al., 2007).

Pode ser classificada como pneumonia adquirida na comunidade (PAC), cuja infecção foi adquirida fora do ambiente hospitalar, pneumonia adquirida no hospital (PAH) ou nosocomial, cuja infecção foi adquirida após pelo menos 48 horas de hospitalização, pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV), que é uma subcategoria da PAH que é frequente em pacientes que estão em uso de ventilação mecânica e a pneumonia associada a cuidados de saúde (HCAP), na qual a infecção é adquirida em serviços de saúde, como casas de repouso e centros de diálise (MANDELL et al., 2007; KALIL et al., 2015).

O termo HCAP, foi introduzido em 2005 como um tipo de pneumonia distinta da linha de pneumonia nosocomial. Na qual eram incluídos nessa classificação, pacientes que apresentaram hospitalização por pelo menos 2 dias nos 90 dias anteriores, mantendo residência em um lar de idosos ou estabelecimento de cuidados prolongados. Essa classificação baseava-se na preocupação de que pacientes que atendessem a esses critérios estivessem expostos a um maior risco de se infectarem com patógenos multirresistentes. De início este conceito foi apoiado devido a observação de uma maior mortalidade em pacientes com HCAP, quando comparado com os outros tipos de pneumonia. Porém, após estudos recentes foi confirmado as limitações inerentes a este conceito, de modo a ser considerado um conceito falho em melhorar a prática clínica, sendo pouco preditivo de patógenos resistentes e que leva ao tratamento excessivo que pode acarretar no aumento da mortalidade (EWIG et al., 2019).

##### **3.1.2. Dados Epidemiológicos**

A pneumonia consiste na terceira causa mais comum de morte em todo mundo, permanecendo como responsável por aproximadamente 50 % de todos os episódios de sepse e choque séptico (MARTIN, 2012; WHO, 2018). Em 2015, se destacou por ser a oitava principal causa de morte nos Estados Unidos (EUA). Além de estar associada com

o aumento de morbimortalidade, mortalidade hospitalar, duração de estadia e custos com saúde (ALMIRALL, et al., 2000; EBER, 2010).

Além disso, a PAH é a segunda infecção hospitalar mais frequente no mundo e também é considerada a principal causa de mortalidade por infecções nosocomiais e em relação ao consumo de antibióticos no hospital, a PAH responde por aproximadamente 50%, dados que mostram o impacto nos recursos da saúde (CHASTRE; FAGON, 2002; RELLO, et al., 2002).

No Brasil, segundo dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) em 2010, tivemos uma taxa de internação por 10.000 habitantes de 39,88, e nos anos seguintes foi possível observar uma queda nas taxas, que apresentaram em 2011 a taxa de 38,09 e 2012 a taxa de 35,15 por 10.000 habitantes. Avaliando os dados por regiões do País, observamos que no período de 2010 a 2012 a região sudeste se destacava com as maiores taxas de internação hospitalar e que a região centro-oeste apresentava as menores taxas (Tabela 1).

**Tabela 1 - Taxa de internação hospitalar por pneumonia no Brasil**

| <b>Região</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> | <b>2012</b> |
|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Norte         | 47,13       | 47,53       | 42,99       |
| Nordeste      | 37,67       | 37,47       | 31,59       |
| Centro-oeste  | 34,42       | 32,13       | 31,09       |
| Sudeste       | 52,18       | 49,11       | 47,27       |
| Sul           | 47,27       | 42,31       | 39,25       |
| Total         | 39,88       | 38,09       | 35,15       |

Fonte: Ministério da Saúde/SE/Datasus – Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS. IBGE: base demográfica.

Avaliando dados de proporção de óbitos (%) por infecções do trato respiratório por Região e Grupo de Causas, no período de 2009 a 2011 a região sudeste permaneceu apresentando as maiores taxas, mas é possível observar que o país vem apresentando um aumento da proporção de óbitos por infecções respiratórias ao longo dos anos (Tabela 2).

**Tabela 2 - Proporção de óbitos (%) por infecções do trato respiratório**

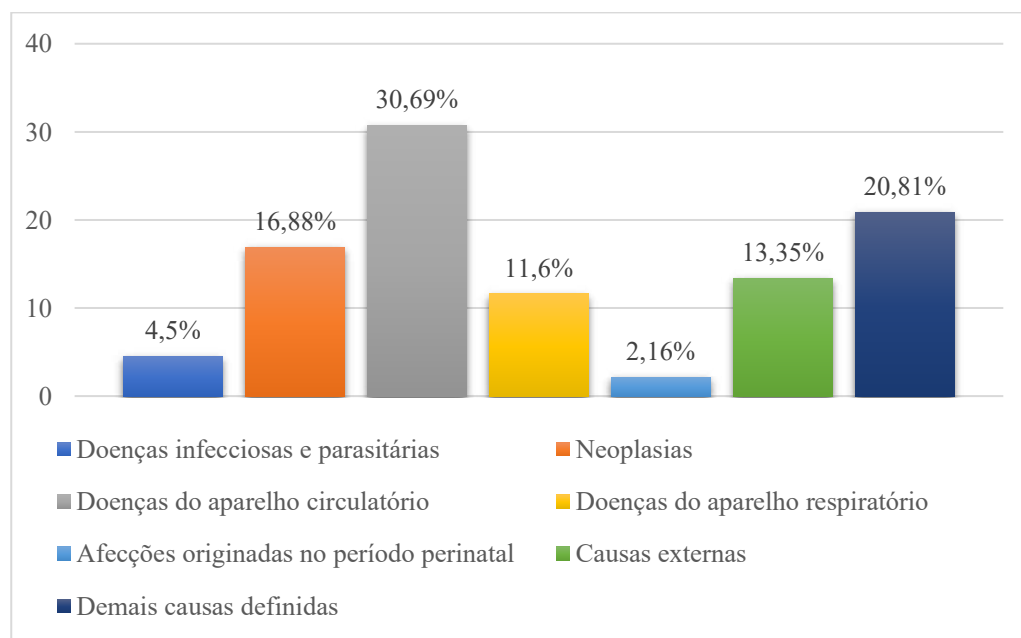
| <b>Região</b> | <b>2009</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> |
|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Norte         | 10,00       | 9,78        | 9,66        |
| Nordeste      | 9,09        | 9,03        | 9,65        |
| Centro-oeste  | 12,25       | 12,56       | 12,74       |
| Sudeste       | 11,95       | 11,53       | 12,23       |
| Sul           | 10,75       | 11,02       | 11,22       |
| Total         | 11,78       | 11,27       | 11,6        |

Fonte: Ministério da Saúde/SE/Datasus – Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS. IBGE: base demográfica.

As taxas de internações por pneumonia vêm diminuindo consideravelmente, em contrapartida a taxa de mortalidade hospitalar vem em tendência ascendente, fator que pode estar relacionado com casos mais graves de internação e o envelhecimento da população (TOYOSHIMA; ITO; GOUVEIA, 2005; CORRÊA et al., 2009). Observou-se também que as maiores taxas de internações ocorrem nos menores de 5 anos e nos maiores de 80 anos, nos quais apresentam tendências temporais inversas, ou seja, descendentes nos pacientes menores de 5 anos e ascendentes nos pacientes com idade superior a 80 anos (CORRÊA et al., 2009).

Analisando a proporção de óbitos por grupo de causas do ano de 2011, observa-se que as doenças do aparelho respiratório se apresentam como quinta maior taxa, de modo a ressaltar que as doenças do aparelho respiratório ainda estão relacionadas com auto impacto social e de custos em saúde no país. (Gráfico 1)

**Gráfico 1 - Proporção de óbitos (%) por grupo de causas do ano de 2011**



Fonte: Dados do Ministério da Saúde/SE/Datasus – Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS. IBGE: base demográfica. Gráfico elaborado pelo autor.

### **3.1.3. Etiologia e patogênese**

A pneumonia se caracteriza por poder acometer pacientes de todas as idades e espectro de saúde, havendo uma predileção por subgrupos específicos de pacientes, como os que apresentam diminuição da depuração mucociliar, tosse, decorrente do hábito de

fumar, como também, em pacientes que apresentam condições clínicas que levam a aspiração, como os que apresentam distúrbios esofágicos e distúrbios neuromusculares e aqueles que sofreram acidentes vasculares cerebrais (AVC) (BRAR, 2011). E outros fatores como envelhecimento, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca, alcoolismo/cirrose hepática, deficiência nutricional, imunossupressão e fatores ambientais podem também estar relacionados (GOMES, 2001).

Os microrganismos podem chegar ao trato respiratório de algumas formas, inalação, na qual os microrganismos são transportados em pequenas partículas de gotículas inaladas, aspiração onde secreções da orofaringe passam pela laringe e entram na árvore traqueobrônquica e corrente sanguínea: menos comum, estando associada a uma fonte primária de infecção que esteja presente (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

Essa infecção gera a produção de fatores e citocinas que causam danos adicionais as estruturas de pulmão, desencadeando a inflamação e como consequência os sintomas secundários como febre, calafrios e fadiga. Além disso, a presença de pus no parênquima leva a diminuição da complacência e *shunt*, que aumenta o trabalho respiratório e piora a hipoxemia e taquipneia, que são outros sinais importantes do exame físico para diagnóstico de pneumonia (REID, 2010).

Sobre os agentes infecciosos que podem estar associados ao desenvolvimento de pneumonia, cabe ressaltar que a frequência com que cada agente está envolvido é de difícil avaliação devido depender da população específica a ser estudada. Sendo de modo geral, mais comuns infecções por bactérias, vírus e *mycoplasma* (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

#### -Bactérias:

*Streptococcus pneumoniae* que é um habitante normal da orofaringe em grande parte dos adultos, se caracterizando por ser um coco gram-positivo. Apresenta uma cápsula que interfere no reconhecimento imune e fagocitose, e com isso, consiste em um fator importante de sua virulência (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

O *Staphylococcus aureus* é outro coco gram-positivo, sendo associado a quadros de pneumonia associados com uma complicação secundária do trato respiratório após infecção pelo vírus influenza, paciente hospitalizado, no qual apresenta

comprometimento dos mecanismos de defesa e colonização da orofaringe pelo microrganismo e como complicação da disseminação generalizada de estafilococos através da corrente sanguínea (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

*Haemophilus influenzae* consiste em um gram-negativo cocobacilar frequentemente encontrado na nasofaringe de indivíduos normais e nas vias aéreas inferiores de pacientes com DPOC. Pode causar pneumonia em adultos e crianças. *Klebsiella pneumoniae* gram-negativa, geralmente encontrada no trato gastrointestinal, sendo melhor descrita como causa de pneumonia principalmente em indivíduos que apresentam cenário de alcoolismo subjacente (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

*Pseudomonas aeruginosa* encontrada em uma variedade de fontes ambientais, assim como o ambiente hospitalar, sendo observada principalmente em indivíduos debilitados, hospitalizados e frequentemente tratados anteriormente com antimicrobianos. E está também relacionada com quadros de infecção do trato respiratório em pacientes com bronquiectasia subjacente ou fibrose cística. Além desses, a flora bacteriana normalmente presente na boca são potenciais agentes etiológicos para o desenvolvimento da pneumonia. Desses, há uma infinidade de microrganismos que favorecem ou exigem condições anaeróbicas de crescimento e com isso, fatores de predisposição que envolvem esses microrganismos incluem pacientes com problemas de consciência e com dificuldade de deglutição, que estão mais propensos a aspirar e com isso desenvolver a doença por esses microrganismos habitantes da região bucal (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

#### -Vírus:

São agentes etiológicos comuns de infecções do trato respiratório superior, porém diagnosticados com pouca frequência como causa de pneumonia, exceto em crianças. Em adultos, o vírus influenza é mais diagnosticado. Adenovírus também são bem descritos, sendo comum na população de recrutas militares. Ressalta-se casos de pneumonia fulminante, que é relativamente rara, descrita nos EUA onde espécies de *Hantavírus* foram identificados em roedores, sendo causa de febre, hemorragia e insuficiência renal aguda em outros locais do mundo. Em 2003, destacou-se os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), que foi atribuída a um coronavírus. E em 2012, a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) que consistiu em um surto de

pneumonia grave com taxa de mortalidade de aproximadamente 75%, no qual o vírus normalmente infectava camelos (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

*-Mycoplasma:*

Consiste em uma classe de organismos intermediários entre vírus e bactérias, no qual não apresenta parece celular rígida. São reconhecidos como causa comum de pneumonia, sendo provavelmente responsáveis por 10% a 20 % de todos os casos. Sendo mais frequente em adultos jovens mais não se limita a essa faixa etária. Geralmente adquirida na comunidade e pode ocorrer em casos isolados ou em surtos localizados (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

O processo patológico comumente se caracteriza pela infecção e inflamação do parênquima pulmonar distal, no qual haverá o influxo de leucócitos polimorfonucleares, eritrócitos, células mononucleares, fibrina e líquido. E nesse aspecto, tipos individuais de pneumonia podem diferir na localização exata e no modo de disseminação da infecção. A pneumonia lobar se caracteriza por um processo limitados a um lobo do pulmão, no qual acredita-se que a disseminação ocorra de alvéolo para alvéolo. Já na broncopneumonia, se diferencia por uma distribuição irregular enquanto que as pneumonias lobares apresentam consolidações densas envolvendo parte ou a totalidade de um lobo. E na pneumonia intersticial se caracterizam por um processo inflamatório dentro das paredes intersticiais e não nos espaços alveolares. Porém, em casos mais graves pode ocorrer a extensão do processo inflamatório para os alvéolos (WEINBERGER; COCKRILL; MANDEL, 2019).

#### **3.1.4. Diagnóstico e exames complementares**

Recomenda-se a solicitação da realização de radiografia do tórax em incidência pósterio-anterior e em perfil, devido ser um exame essencial para diagnóstico além de auxiliar na detecção da gravidade, se há comprometimento multilobar e podendo sugerir etiologias alternativas, como abscessos e tuberculose e também, indicar condições associadas, como obstrução brônquica ou derrame pleural. De modo que a radiografia de tórax constitui em um método de imagem de escolha na abordagem inicial da pneumonia, devido sua ótima relação custo-efetividade, baixas doses de radiação e ampla disponibilidade (CORRÊA et al., 2009).

A saturação periférica de rotina deve ser observada, antes do uso eventual de oxigenoterapia. Sendo indicado a gasometria arterial quando uma saturação  $\leq 90\%$  em ar ambiente ou em casos de pneumonia grave (CORRÊA et al., 2009).

A proteína C reativa consiste em um marcador de atividade inflamatória e se torna adequado para o acompanhamento do tratamento. De forma que a manutenção de níveis elevados após 3 a 4 dias ou redução inferior a 50% do valor inicial sugere um pior prognóstico ou surgimento de complicações (ALMIRALL et al., 2004)

A procalcitonina também consiste em um marcador de atividade inflamatória, no qual em alguns estudos demonstraram que maior valores estariam associados com o desenvolvimento de complicações e sendo considerado um melhor marcador de gravidade do que a proteína C reativa (CORRÊA et al., 2009).

A investigação etiológica representa uma medida importante no melhor direcionamento da terapia antimicrobiana, porém, não se recomenda retardar o início do tratamento em função de aguardar os resultados. Observa-se o início do tratamento com antimicrobianos de forma empírica e após a liberação dos laudos, a adequação de acordo com os resultados. E a solicitação de hemoculturas geralmente está associada aos casos de pneumonia grave e aos pacientes que não respondem a terapia. As amostras devem ser coletadas antes no início do tratamento ou da modificação do tratamento (CORRÊA et al., 2009).

Os testes sorológicos não são rotineiramente solicitados, estando geralmente associados aos casos de necessidade de estabelecer um diagnóstico da infecção por algum microrganismo de difícil cultura como *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Chlamydophila* e *Legionella*. (CORRÊA et al., 2009).

### **3.1.5. Tratamento**

Apesar dos avanços na terapia antimicrobiana e melhorias no manejo clínico da pneumonia, taxas de falha do tratamento ainda são elevadas. Alguns fatores podem contribuir para a elevação ou manutenção dessas taxas, dentre eles, fatores relacionados com o fornecimento da terapia antibacteriana. Primeiramente, a seleção do antibiótico de acordo com o organismo suspeito é aceitável, no entanto, com o surgimento de microrganismos multirresistentes observa-se um desafio em virtude da necessidade de



garantir a eficácia adequada e impedir o uso inadequado dos antimicrobianos de amplo espectro (VALDIVIA, 2005).

A antibioticoterapia empírica geralmente é utilizada, devido a impossibilidade de identificação do agente etiológico no momento da decisão terapêutica. Observa-se a escolha do tratamento de acordo com os microrganismos mais prevalentes. E após a identificação do agente causal, o estreitamento do esquema empírico inicial de modo a evitar a ocorrência de efeitos adversos e indução da resistência microbiana (VALDIVIA, 2005).

Frequentemente são identificados patógenos atípicos, que podem ocorrer de forma isolada ou como parte de uma etiologia polimicrobiana. Com isso, o esquema empírico geralmente considera a cobertura sistemática para esses patógenos (CORRÊA et al., 2009).

Observa-se também a adoção de terapia combinada, com o propósito de ampliar a cobertura para os patógenos atípicos e para as bactérias potencialmente resistentes. Porém, a terapia combinada geralmente está associada aos casos de pneumonia grave, sobretudo com a presença de bacteremia ou choque (CORRÊA et al., 2009).

A adoção de um tratamento inicial com um antimicrobiano adequado está associada com menores taxas de mortalidade de pneumonia, conforme estudos e com isso, iniciar a terapia antimicrobiana logo após do diagnóstico de pneumonia é de fundamental importância. Porém, a escolha adequada do antimicrobiano necessita do reconhecimento da prevalência dos agentes e os respectivos perfis de sensibilidade, na unidade na qual o paciente está internado. De modo que, em um mesmo hospital, esquemas empíricos podem diferir em diferentes unidades. Com isso, destaca-se mais uma das atribuições da CCIH, na qual deve conhecer e divulgar de forma sistemática, os microrganismos mais prevalentes e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Com bases nesses dados e com discussões entre especialistas que devem ser elaborados os protocolos clínicos de tratamento (CORRÊA et al., 2018).

Além da seleção correta do antimicrobiano, é necessário atenção quanto a dose correta a ser utilizada. É comum a ausência de indicações nos rótulos para o tratamento de pneumonia, de modo que dose rotuladas para outras indicações podem produzir concentrações insuficientes no tecido pulmonar. Nesse contexto, decisões sobre dosagem devem ser guiadas pelos princípios de farmacocinética. Além das questões associadas

com pacientes que apresentam comorbidades. Com isso, preconiza-se que a adoção do tratamento antibacteriano ideal inclui a seleção correta de um ou mais antibióticos, dosagem, via de administração e duração da terapia. Uma abordagem ideal tende a maximizar a probabilidade de uma resposta microbiológica satisfatória, como também minimizar a toxicidade e o surgimento e disseminação de resistência bacteriana (CRAIG, 2001; NICOLAU et al., 2016).

A redução da duração do tratamento apresenta como vantagens a redução da exposição de pacientes a antibióticos, limitando o risco de indução de resistência, reduzindo os custos e melhorando a adesão e tolerabilidade ao tratamento. Estudos com variadas classes são realizados e demonstram que a redução do tempo de tratamento não foi inferior ao tempo de tratamento tradicional. De modo a ser recomendado que indivíduos adultos com PAC de leve a moderada gravidade pode ser efetivamente tratada com antibióticos por um período igual ou inferior a 7 dias (CORRÊA et al., 2009).

### **3.2. Histórico geral da descoberta e utilização de antimicrobianos**

No século XX foi quando se observou o auge da redução acentuada da mortalidade por doenças bacterianas, fato que está diretamente relacionado com o início da descoberta e desenvolvimento de antimicrobianos (GOULÃO, 2014). Paul Ehrlich foi o responsável pelos conceitos iniciais de que substâncias químicas eram capazes de interferir na proliferação de microrganismos (PATRICK, 1995).

Nos anos seguintes, poucos foram os avanços realizados na descoberta de antimicrobianos, porém algumas substâncias foram desenvolvidas, como o salvarsan, que foi o primeiro antibiótico de origem sintética desenvolvido em 1910 por Paul Ehrlich, seguido da proflavina em 1934, que foi amplamente utilizado na Segunda Guerra Mundial, mas que devido sua alta toxicidade, demonstrou a necessidade de novas opções terapêuticas para o tratamento de infecções (PATRICK, 1995).

Outro marco importante foi em 1935, com a descoberta por Gerhard Domagk do prontossil, um pró-fármaco que apresentava atividade *in vivo* contra infecções causadas por *Streptococcus* e que originou a primeira classe de agentes efetivos contra infecções, as sulfas (PATRICK, 1995).

O grande marco para a terapia antimicrobiana ocorreu em 1928, com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming. Esta, apresentou uma atividade superior em

comparação com as sulfas e com a demonstração de que outros microrganismos, como os fungos, possuíam a capacidade de produzir substâncias que poderiam controlar o crescimento de bactérias, o que motivou a criação de uma nova frente de pesquisa na busca de antibióticos (NICOLAOU; MONTAGNON, 2008).

Porém, embora tendo sido descrita em 1929, a penicilina só foi introduzida no mercado em 1940, após o processo de industrialização desencadeado pela Segunda Guerra Mundial, onde observou-se um rápido crescimento na descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos (PROJAN; SHLAES, 2004).

Nos anos seguintes, período de 1940 a 1960, observou-se um destaque na descoberta de antimicrobianos para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas, já nos períodos de 1960 a 1980, destacaram-se os antibióticos semissintéticos eficazes para o tratamento de infecções causadas tanto por bactérias gram-positivas como também por gram-negativas (FERNANDES, 2006).

A partir do período de 1980 verificou-se a redução dramática da identificação de novos compostos antibióticos. Buscou-se novas ferramentas para a pesquisa de novas substâncias em detrimento da triagem de produtos naturais. Porém, à medida que se observava a redução de identificação de novas substâncias, havia em contrapartida o aumento da incidência de resistência bacteriana (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

### **3.3. Uso irracional de antimicrobianos**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe que, para o uso racional de medicamentos, é necessário inicialmente se estabelecer a necessidade do medicamento. Em seguida, que seja prescrito o medicamento apropriado, de acordo com os parâmetros de eficácia e segurança comprovados. E que a prescrição seja feita de forma adequada, levando em consideração a sua forma farmacêutica, dose e período de duração do tratamento (WHO, 1987).

O uso de medicamentos se mantém crescente na população brasileira, fato que pode estar relacionado com alguns fatores como, aumento da expectativa de vida que consequentemente está relacionado com o aumento da carga de doenças crônicas, surgimento de novas doenças transmissíveis, ressurgimento de doenças transmissíveis

anteriormente erradicadas, aumento de transtornos de humor, doenças resultantes de alterações do meio ambiente, poluição ambiental e mudanças climáticas (OPAS, 2012).

O crescente aumento de investimentos financeiros buscando facilitar o acesso universal a saúde também está relacionada com o crescente uso de medicamentos. Porém, apesar dos avanços, ainda há dificuldade de acesso, demora e baixa qualidade no atendimento nos serviços de saúde, tanto públicos como também privados. Além da veiculação de propagandas, a cultura de manutenção de uma “farmacinha caseira” e a crença de que medicamentos podem trazer solução para tudo, culminam em serem fatores que contribuem para o processo da automedicação (NAVES; CASTRO; CARVALHO, 2010).

Segundo Arrais et al., (2016), a prevalência da automedicação no Brasil foi 16,1 % (IC95% 15,0–17,5), no qual as regiões Nordeste e Centro-Oeste se destacaram apresentando as maiores taxas em comparação com as outras regiões do país, exibindo respectivamente 47,1 % e 38,4%. Os analgésicos e relaxantes musculares se destacaram entre os grupos terapêuticos mais utilizados, porém, também foi possível observar o uso por automedicação de antimicrobianos.

Em virtude do crescente uso indiscriminado de antimicrobianos principalmente por automedicação, que poderia contribuir para o processo de aumento da resistência microbiana, em maio de 2011 foi publicado a RDC Nº 20 que dispõem do controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos. O objetivo seria estabelecer critérios sobre prescrição, dispensação e controle dos antimicrobianos, de modo a racionalizar o acesso e prevenir o uso indiscriminado e consequentemente o aumento da resistência microbiana (ANVISA, 2011).

Outro fator, está relacionado com o agronegócio brasileiro, que se destaca pela produção animal. Porém, com o intuito de assegurar a produtividade e a competitividade do setor, a utilização de medicamentos com fins terapêuticos e profiláticos se tornou uma prática comum. E os antimicrobianos se destacam entre as classes mais prescritas (THIELE-BRUNH, 2003).

### **3.4. Resistência microbiana**

A resistência microbiana representa um risco à qualidade de vida humana conquistada ao longo dos anos e compromete o orçamento dos sistemas de saúde, sejam

eles públicos ou privados, além de intensificar outro problema de saúde pública de grande relevância: as infecções hospitalares (COSTA, 2017).

De acordo com o Sistema Global de Vigilância de Resistência aos Antibióticos há uma ocorrência generalizada de resistência aos antibióticos. A OMS também divulgou dados que revelaram altos níveis de resistência a uma série de infecções bacterianas graves, tanto em países de alta como também os de baixa renda.

Segundo Oliveira e Silva (2008), as infecções hospitalares estão associadas a falhas nos procedimentos de biossegurança como a utilização de equipamentos de proteção individual, lavagem das mãos, técnicas de assepsia, ineficiência dos controles microbiológicos e de vigilância de pacientes sob suspeita ou risco de infecção causada por patógenos resistentes.

O primeiro registro de resistência microbiana foi em meados de 1950, onde foram registrados surtos de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina em ambiente hospitalar e no final da década de 1970 foram identificadas cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) como uma pandemia. Em 2002, foi descrito o primeiro caso de resistência total do *Staphylococcus aureus* à vancomicina (ALANIS, 2006).

Apesar dos esforços, a resistência microbiana ainda se configura como um problema de saúde mundial, de modo a alertar vários órgãos governamentais nacionais e internacionais. Diante dessa realidade, várias iniciativas vêm sendo propostas com a finalidade de prevenir ou minimizar a situação (PASKOVATY, 2005; FISHMAN, 2006; HAMBRAEUS, 2006).

A resistência aos antimicrobianos pode ser decorrente de vários fatores, dentre eles, uma característica estrutural ou funcional intrínseca de determinadas espécies de bactérias que podem resistir a ação de algum antibiótico, ser adquirida como resultado de mutações que podem ocorrer durante a replicação celular ou serem induzidas por agentes mutagênicos e adquiridas pela aquisição de material genético exógeno de outro microrganismo que contenham genes de resistência propagados através de mecanismo de transferência gênica, como conjugação, transformação e transdução (TAVARES, 2000; BAPTISTA, 2013; BLAIR et al., 2015; COSTA, 2016).

Os microrganismos que possuem resistência intrínseca ou genes de resistência, vão apresentar maior capacidade de adaptação e tolerância a pressão seletiva exercida pelos antibióticos. Com isso, reduz-se a competição desses microrganismos por espaço e nutrientes e favorecem seu desenvolvimento a frente de outros que não apresentam mecanismos de resistência, ocorrendo desta forma, a seleção dos microrganismos resistentes (GUSTAVO, 2008; KUMAR; VARELA, 2013).

### 3.5. Mecanismos de Resistência

#### 3.5.1. Inativação enzimática de antimicrobianos

A inativação enzimática de antimicrobianos consiste na inativação do fármaco devido a produção de enzimas, pela bactéria, que degradam ou inativam a molécula do fármaco. A degradação dessas moléculas pode ocorrer através de reações de hidrólise, transferência de grupamentos químicos ou reações de oxido-redução. Um exemplo desse mecanismo de resistência é a produção de  $\beta$ -lactamase que hidrolisa o anel  $\beta$ -lactâmico de antibióticos da classe betalactâmicos (KUMAR; VARELA, 2013; COSTA, 2016).

Algumas bactérias gram-positivas e gram-negativas produzem a  $\beta$ -lactamase, porém, se dá o destaque as que produzem  $\beta$ -lactamase de espectro estendido (ESBL), que são definidas como enzimas capazes de hidrolisar cefalosporinas de terceira e quarta geração e aztreonam e são inativadas por inibidores específicos (BAPTISTA, 2013; BLAIR et al., 2015).

Destacam-se entre os microrganismos em que se comumente detectam esse padrão de resistência, a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e outras bactérias da família Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (BAPTISTA, 2013; BLAIR et al., 2015).

As ESBL são codificadas por genes presentes em elementos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, nos quais também carregam genes de resistência a outras classes de antibióticos, de modo a se tornar frequente o isolamento de cepas produtoras de ESBL multirresistentes (BAPTISTA, 2013; BLAIR et al., 2015).

A produção de betalactamases constitui o principal mecanismo associado à resistência aos antibióticos betalactâmicos. Podem ser classificadas de acordo com a preferência de substrato da enzima e a inativação diante de inibidores específicos, na qual

nessa classificação, as ESBL do grupo 2be são enzimas do tipo TEM, SHV e CTX-M ou do grupo 2d (OXA). Ou podem também ser classificadas de acordo com a similaridade entre as cadeias de aminoácidos das enzimas, nas quais são do tipo A, B, C e D. Independente da classificação, as enzimas pertencentes às classes A e D são conhecidas por apresentarem resíduo de serina em seu sítio ativo (BAPTISTA, 2013; BLAIR et al., 2015).

Atualmente, existem vários tipos de beta lactamases de espectro estendido provenientes das famílias TEM, SHV e CTX-M, nas quais são representantes de enzimas da classe A e que são mais frequentes em bactérias gram-negativas, como *E. coli* e *K. pneumoniae*, porém podem ser encontradas em outras bactérias. São tipicamente ativas contra cefamicinas ou carbapenems e geralmente inibidas por inibidores de betalactamases como clavulanato, sulbactam ou tazobactam (BUSH; JACOBY, 2010).

Apresentam-se nos testes de sensibilidade quando conferem resistência aos substratos oximino-betalactâmicos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona ou cefepima) e monobactam e/ou diminuição das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) (BUSH; JACOBY, 2010).

Outro grupo são as betalactamases cromossômicas (AmpC) que foi descrita em 1940 e sendo inicialmente identificada em *E.coli*. Esse tipo de betalactamases são resistentes aos inibidores clavulanato, sulbactam e tazobactam e, portanto, não se classificam como ESBL. Sendo pertencentes ao grupo 1 na classificação de Bush-Jacoby-Medeiros e ao grupo C na classificação de Ambler. Podem ser codificadas através de plasmídeos como CMY, FOX e DHA, sendo geralmente relacionadas a pacientes de longa permanência em hospitais. Amplamente distribuídas, sendo os que produzem AmpC do tipo CMY-2 as mais relatadas. Destacam-se como microrganismos produtores desta enzima *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. e *P. vulgaris* (BUSH; JACOBY, 2010).

A carbapenemase foi descrita inicialmente em 1993 em enterobactérias, codificada cromossomicamente em um isolado de *Enterobacter cloacae*. Na qual possui a capacidade de hidrolisar betalactâmicos, cefalosporinas, monobactams e carbapenems. Pode ser dividida em serinas carbapenemases: classe A (KPC, IMI, PME, NMC-A e GES), classe D (OXA 23, 40, 48, 51, 58, entre outras) e metalobetalactamases

carbapenemases: classe B (IMP, VIM, SPM, NDM), entre outras (BUSH; JACOBY, 2010).

Dentre as carbapenemases destacam-se a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase da classe A, na qual foi descrita inicialmente em 1996. Embora seja geralmente encontrada em *Klebsiella* spp., também foram relatadas em vários outros microrganismos como, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., entre outros. Pode ser detectada em resultados de antibiograma observando a diminuição da sensibilidade dos carbapenêmicos e resistências a outros antimicrobianos como penicilinas, cefalosporinas, monobactam e não são inibidos por inibidores de betalactamases (BUSH, JACOBY, 2010).

### 3.5.2. Modificação do alvo do antimicrobiano

A modificação do alvo do antimicrobiano constitui em um mecanismo no qual mudanças estruturais do alvo do fármaco impedem ou dificultam a interação fármaco e alvo, e mesmo que ainda apresentem uma função normal, conferem resistência (BLAIR et al., 2015).

As proteínas ligadoras da penicilina (PBP) são responsáveis pela ligação cruzada entre os polímeros de ácido N-acetilmurâmico e N-acetilglucosamina precursores do peptideoglicano formador da parede celular. A presença de mutações nos genes que as codificam, produz PBP estruturalmente diferente que apresentam afinidade ao fármaco extremamente reduzida, não havendo a lise celular, devido não ocorrer a interferência na ligação cruzada dos dois polímeros que formam a parede celular bacteriana (GUSTAVO, 2008).

Modificações dos aminoácidos da extremidade terminal do peptideoglicano que reduzem consideravelmente a afinidade do fármaco com seu sítio de ligação que se torna repulsivo ao antibiótico e consequentemente, o fármaco não afetará a célula bacteriana (SILVEIRA et al., 2006; GUSTAVO, 2008). É um mecanismo geralmente identificado contra glicopeptídeos, como a vancomicina de forma bastante disseminada em bactérias gram-positivas, podendo se apresentar como resistência intrínseca ou adquirida (SILVEIRA et al., 2006).

### 3.5.3. Bombas de efluxo



As bombas de efluxo são proteínas membranares que exportam dos antibióticos para o meio extracelular, de modo a manter as concentrações intracelulares baixas. Desse modo, o fármaco não atinge a concentração mínima necessária para exercer sua ação. Este mecanismo de resistência afeta todas as classes de antimicrobianos, atingindo principalmente macrolídeos, tetraciclina e fluoroquinolonas e podendo ser detectadas tanto em bactérias gram-positivas como em gram-negativas (DZIDIC et al., 2008; (BAPTISTA, 2013).

#### 3.5.4. Alteração da permeabilidade da membrana

A alteração da permeabilidade da membrana é decorrente de alterações no conteúdo de lipopolissacarídeos (LPS), estrutura e quantidade de porinas. De modo a alterar a permeabilidade de  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e cloranfenicol em bactérias gram-negativas (DZIDIC et al., 2008).

#### 3.5.5. Formação de biofilme

A formação do biofilme consiste em um mecanismo de resistência considerado novo e capaz de ocorrer em vários lugares, como placas dentárias, cateteres médicos, feridas traumáticas. De modo que os microrganismos encontrados nessa estrutura estão protegidos contra a entrada de múltiplos agentes antimicrobianos, dificultando e/ou inviabilizando a ação dos fármacos (DZIDIC et al., 2008).

A formação do biofilme ocorre em duas fases, inicialmente com a adesão primárias das células a uma superfície e em seguida a formação de microcolônias que se acumulam agrupadas em multicamadas celulares, na qual iniciam o processo de produção da matriz primária (DZIDIC et al., 2008).

### 3.6. Importância de ações de controle de infecções

No passado, elevadas taxas de morbidade e mortalidade decorrentes de doenças infecciosas destacavam-se e eram causa de grande preocupação. Ferimentos que hoje são facilmente tratáveis, eram no passado a causa de óbito (GOULÃO, 2014). Em 1847, verificou-se observações sobre infecções associadas aos cuidados em saúde. Um médico húngaro, Ignaz Semmelweis, observou as elevadas taxas de mortalidade materna nas pacientes que haviam sido atendidas por médicos e estudantes de medicina em comparação com as mulheres atendidas por parteiras, como também, o óbito de um

médico patologista decorrente de ferimentos com bisturi após a autópsia de uma paciente que apresentou febre puerperal (SYDNOR; PERL, 2011).

As observações de Ignaz Semmelweis, fizeram com que ele introduzisse em seu ambiente de trabalho uma medida simples, porém eficaz, que foi e é capaz de prevenir infecções relacionadas aos cuidados em saúde. A lavagem das mãos foi a primeira descrição de uma ação de prevenção de infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS) e que ainda permanece sendo uma medida de grandes debates e bastante eficaz (; SYDNOR; PERL, 2011).

Define-se infecção associada a saúde (IACS) como uma infecção de localização específica ou sistêmica que é resultante de uma reação adversa do organismo ao agente infeccioso ou as suas toxinas. Dessa forma, não sendo considerada uma IACS quando se verifica infecções associadas a complicações ou extensão de uma infecção já presente no momento de admissão hospitalar (SYDNOR; PERL, 2011).

Em 1670, após a invenção do microscópico, bactérias foram identificadas, porém, somente após a o século XIX que se fomentou a possibilidade desses microrganismos serem causadores de processos infecciosos. Louis Pasteur em seus experimentos demonstrou que algumas bactérias tinham importância em processos de fermentação e que estavam amplamente distribuídas no meio ambiente (PATRICK, 1995).

Progressos nos cuidados em saúde têm sido observados, porém alguns fatores ainda contribuem para o aparecimento das IACS. Dentre eles, o número crescente de procedimentos médicos e técnicas invasivas que são portas de entrada para a infecção, depressão da imunidade do paciente, superlotação dos hospitais, deficiência em práticas de controle de infecção permitindo deste modo a transmissão de microrganismos multirresistentes entre os doentes. Destaca-se também o crescente aumento da resistência bacteriana, que mesmo que se constitua em um mecanismo de sobrevivência do microrganismo, ainda se enquadra como consequência do uso irracional dos antimicrobianos (DUCCEL, et al., 2002; CALDEIRA, et al., 2005).

### **3.7. Medidas de controle e restrição do uso de antimicrobianos no Brasil**

A resistência de microrganismos aos antimicrobianos vêm aumentando de forma importante, de modo a necessitar de um crescente conhecimento do perfil de sensibilidade das bactérias. Como também, o uso racional de antimicrobianos torna-se essencial para a

prevenção de infecções nosocomiais por bactérias multirresistentes (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004).

Como consequência do crescimento da resistência bacteriana, os gastos com tratamentos de saúde e internações elevam-se, bem como o aumento da mortalidade causada por infecções bacterianas hospitalares resistentes (OMS, 2012).

A resistência microbiana é considerada pela OMS um problema de saúde mundial. E dentre as estratégias para reduzi-la, destacam-se a vigilância da resistência aos antimicrobianos, a promoção do uso adequado dos antimicrobianos, a aplicação de normas destinadas a coibir a venda de antimicrobianos sem prescrição e o cumprimento estrito das medidas de prevenção e das infecções, como lavar as mãos, sobretudo nos serviços de saúde (ANVISA, 2012).

Outra estratégia de controle de disseminação da resistência microbiana consiste na obrigatoriedade da criação e padronização da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) nos hospitais brasileiros, estabelecida em 1993 pelo Ministério da Saúde, cujo objetivo era o desenvolvimento de ações e prevenções e controle de infecções hospitalares (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004).

E atualmente destacam-se os programas de gerenciamento de antimicrobianos, comumente conhecidos pelo termo “*Antimicrobial Stewardship*”. E que no Brasil ficou conhecido como Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos após a publicação em 2017 da Diretriz Nacional que visa a elaboração e implementação desse programa nos serviços de saúde. Essa diretriz consiste em uma das ações do Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde que, por sua vez, faz parte do Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos elaborado pela ANVISA, seguindo as recomendações da OMS (ANVISA, 2017).

### **3.8. Programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos: *Antimicrobial Stewardship***

O uso do termo *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) vem em crescente destaque quando se discute sobre medidas de controle do avanço da resistência microbiana. Porém, o crescente uso do termo, traz como desafio a dificuldade de sua

definição, principalmente para profissionais que não são especialistas em doenças infecciosas (DYAR, 2017).

De modo geral, os programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos possuem como objetivo o uso responsável dos antimicrobianos, envolvendo a promoção de ações que equilibram a necessidade de tratamento adequado e a necessidade social de longo prazo de acesso a terapia eficaz (DYAR, 2017).

O termo *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) foi conceituado como um conjunto de ações coordenadas que promovem o uso responsável de antimicrobianos. E de uma forma mais abrangente, um conjunto coerente de ações que promovem o uso de antimicrobianos de maneira a garantir uma sustentabilidade de acesso a terapia eficaz para todos que deles precisam. Sendo uma definição que se adequa a ações de nível individual a níveis globais, em saúde humana, animal e o ambiente (TAMMA, 2014; DYAR, 2017).

Contudo, para que o programa alcance seu objetivo de forma eficaz são necessários elementos chaves que contribuem para a implantação e desenvolvimento do programa. Primeiramente, é fundamental que o hospital designe um líder clínico para direcionar os objetivos do programa. Sendo necessário que esse líder possua requisitos interpessoais, diplomáticos e habilidades de liderança que serão a base de apoio da equipe do programa. Além de possuir experiência em vários aspectos da terapia antimicrobiana, como farmacocinética, resistência e farmacoeconomia (WAGNER, 2014).

Outro requisito para implantação e desenvolvimento do ASP consiste no apoio financeiro contínuo para o programa pela administração do hospital, que inclui uma equipe de farmacêuticos clínicos treinados. Além do comprometimento de setores de tecnologia de informação (TI), no desenvolvimento de instrumentos para coleta e análise dos dados, auditoria prospectiva e análise dos resultados de economia de custos com o programa para a instituição. Como também, a educação continuada sobre antimicrobianos adaptada às necessidades do serviço se torna essencial para a aceitação das intervenções (MACDOUGALL, 2005).

O sucesso do programa depende de uma abordagem multidisciplinar coordenada, no qual inclui o apoio do laboratório de microbiologia e o controle de infecção e epidemiologia hospitalar (FRASER, 1997; SCHECHNER, 2013).

### **3.8.1. Estratégias do Programa Stewardship**

#### **3.8.1.1 Auditoria prospectiva com intervenção e feedback**

Consiste na interação direta e feedback ao prescritor realizado por um médico infectologista e um farmacêutico clínico, que analisam o quadro clínico e exames do paciente e sugerem estratégias que objetivam a melhor adequação do uso de antimicrobianos de acordo com a necessidade do paciente (CYRIAC; JAMES, 2014).

#### **3.8.1.2. Terapia Sequencial Oral**

A via de administração ideal para qualquer medicamento é a que com a administração do medicamento possibilita que o mesmo atinja as concentrações séricas suficientes para produzir o efeito desejado sem a ocorrência de efeitos adversos e além disso, seja uma via segura e conveniente (KUPER, 2008). Ressalta-se que a administração de medicamentos por via oral, destaca-se por ser a mais segura e conveniente ao paciente, principalmente por não necessitar de um profissional treinado para realizá-la (LEE; WONG, 2012). Contudo, quando um medicamento é administrado por via oral tem a capacidade de atingir a concentração de tecido e sangue na mesma medida que a via intravenosa (IV) e o paciente em tratamento apresenta condições clínicas para a troca da via de administração, a estratégia de terapia sequencial oral torna-se uma opção (CYRIAC; JAMES, 2014).

Como vantagens dessa estratégia, destacam-se:

- Risco reduzido de infecções relacionadas à cânula: a cânula consiste em um instrumento necessário para a administração de medicamentos intravenosos, que permanece no local por alguns dias e eventualmente pode resultar em infecções secundárias causadas por microrganismos como fungos e bactérias (KUPER, 2008).

- Redução do risco de tromboflebite: com o uso de medicamentos por via oral, descarta-se a necessidade de um acesso venoso para administração dos medicamentos, conseqüentemente não havendo o risco de ocorrência de tromboflebites (SEVINC et al., 1999; KUPER, 2008; BANKO; GOLDWATER; ADAMS, 2009)

- Redução dos custos: os medicamentos para administração por via oral geralmente possuem menores custos quando comparados aos de administração

intravenosa. Além disso, não necessita de um aparato técnico (como seringas, agulhas, diluente, etc.) e profissionais treinados, para a administração de medicamentos. Ressalta-se que a administração por via oral poderá ser realizada pelo próprio paciente, consequentemente, levando uma redução de custos (JENSEN; PALADINO, 1997; GALANTER; LIU; LAMBERT, 2010; KUPER, 2008).

- Possibilidade de redução do tempo de internação: o uso de medicamentos por via intravenosa por necessitar de um profissional treinado para realizá-la e além de instrumentos hospitalares, resulta no aumento do período de internação hospitalar. Com isso, alternar para a terapia oral torna-se uma comodidade para o paciente, de modo que o próprio pode realizar a administração e com isso resultar na sua alta precoce do ambiente hospitalar (KUPER, 2008).

Porém, para a realização da estratégia da terapia sequencial oral torna-se necessário o cumprimento de alguns requisitos. Primeiramente, o farmacêutico clínico deve identificar os pacientes que recebem medicamentos por via intravenosa, seguido do reconhecimento da necessidade desta via de administração e sua indicação. Logo, é necessário realizar o acompanhamento regular dos pacientes verificando seu estado clínico através dos resultados de exames laboratoriais (leucócitos, sinais vitais, relatório de cultura) e se apresenta condições para administração por via oral. Posteriormente, informar ao médico sobre os pacientes elegíveis para a conversão e acompanhar os feedbacks e o progresso clínico do paciente após a conversão (CYRIAC; JAMES, 2014).

### **3.8.1.3. Gestão de Tempo de Tratamento**

O tempo de tratamento antimicrobiano varia de acordo com a resposta clínica inicial e o foco infeccioso. Geralmente, a duração varia de 7 a 14 dias. Entretanto, em algumas situações de infecções complicadas como osteomielites e endocardites, há uma necessidade de uma duração prolongada do tratamento (MOTA et al., 2010).

Para isso, torna-se necessário uma classificação do período do tratamento de acordo com o quadro infeccioso, tendo as infecções de tempo de tratamento normal e as com tempo de tratamento prolongado. De modo que, o tempo de tratamento ideal é aquele menor possível sem comprometimento da eficácia (MOTA et al., 2010).

#### **3.8.1.4. Descalonamento**

A estratégia de descalonamento consiste em um estreitamento do espectro do antimicrobiano orientado pela suscetibilidade do patógeno, diminuindo as possibilidades de gerar resistência bacteriana (MORAES et al., 2016). De modo que, permite a adequação da prescrição médica, de acordo com o agente causal da infecção e dessa forma, favorece o uso racional de antimicrobianos, minimizando a seleção de bactérias multirresistentes (OLIVEIRA; PAULA, 2012). Consequentemente, para a adoção dessa estratégia, faz-se necessário os resultados de culturas com seus respectivos antibiogramas, de modo a orientar a terapia mais adequada.

#### **3.8.1.5. Solicitação do parecer da CCIH**

Consiste em uma estratégia que leva a redução imediata e significativa no uso de antimicrobianos, que em associação com a avaliação de um médico infectologista sobre o quadro clínico do paciente gera uma melhor orientação da terapia que é sugerida a ser adotada pelo médico assistente (DELLIT et al., 2007).

#### **3.8.1.6. Solicitação da Cultura**

Consiste na solicitação da coleta de materiais biológicos do paciente para a cultura, objetivando o isolamento do agente envolvido no quadro infeccioso para verificar sua sensibilidade aos antimicrobianos e desta forma, servir como um instrumento de apoio para a tomada de decisões pelos médicos para a adoção de uma terapia mais adequada ao quadro do paciente (ANVISA, 2017).

### **3.8.2. Atuação do Farmacêutico Clínico no Programa Stewardship**

Ressalta-se a importância da atuação de uma equipe multidisciplinar junto ao programa de gerenciamento de antimicrobianos, sendo o farmacêutico o profissional responsável em desempenhar ações primordiais para o processo de otimização da terapia antimicrobiana. Dentre as atividades a serem realizadas pelo farmacêutico clínico junto ao programa, destacam-se a participação no desenvolvimento e atualização de protocolos de indicação e uso de antimicrobianos, auditoria prospectiva da prescrição após a dispensação inicial pela farmácia, auxílio na detecção e prevenção de interações indesejáveis, auxílio na detecção e prevenção de reações adversas e erros de medicação, auxílio na otimização da posologia dos antimicrobianos, otimização da forma de preparo, auxílio na monitorização terapêutica e ajuste de dose de acordo com a concentração

plasmática. Além do papel de notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos, erros de medicação e suspeita de desvio de qualidade ou ineficácia terapêutica. Como também, a orientação dos pacientes e educação dos profissionais de saúde (ANVISA, 2017).

O presente estudo realizou o levantamento de dados de um grupo de assistência farmacêutica de uma operadora de plano de saúde que realiza o programa de gerenciamento de antimicrobianos há mais de 10 anos. Ao longo do período o grupo foi crescendo em quantidade de membros, em sua importância, aumentando a qualidade dos indicadores e se modernizando em suas ferramentas de coleta. Hoje, o time é composto por seis farmacêuticos e sete estagiários, além de trabalhar com equipe multidisciplinar composta por médicos auditores, médico infectologista e outros farmacêuticos

### **3.9. Desafios na busca de novas estratégias para tratamento de infecções**

Em decorrência do uso indiscriminado de antimicrobianos que ocorria desde os primórdios das descobertas dos primeiros antimicrobianos, verificou-se o crescente desenvolvimento de resistência a esses fármacos pelos microrganismos. Hoje, o termo “superbactérias” costuma ser um dos principais assuntos debatidos em diversos países. Órgãos como a Organização Mundial da Saúde (OMS) já apontam a necessidade de desenvolvimento de novas moléculas, porém, a perspectiva é que cerca de 10 milhões de indivíduos morrerão por ano até 2050 decorrentes de infecções por microrganismos resistentes (SILVA; AQUINO, 2018).

No entanto, a realidade é que muitas empresas acabam abandonando a pesquisa e desenvolvimento sobre novos antimicrobianos, decorrente dos anos de investimentos e rápido desuso dos antibióticos devido à resistência microbiana. Desse modo, observa-se o aumento da necessidade de novas substâncias e a redução no desenvolvimento das mesmas pelas indústrias farmacêuticas (SILVA; AQUINO, 2018).

Deste modo, superar e reduzir a resistência bacteriana mostra-se como uma responsabilidade conjunta dos profissionais de saúde e usuários, evidenciando-se a necessidade de orientação e uso racional de tais medicamentos, além da adoção de estratégias que busquem a prevenção e controle de infecções (SILVA, AQUINO, 2018).

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**



#### **4.1. Delineamento do tipo de estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo, com dados de mundo real.

#### **4.2. Local: características do hospital**

O Hospital é uma instituição privada, destinado ao atendimento dos usuários de operadoras de planos de saúde (OPS), localizado em Fortaleza, Ceará.

Caracteriza-se por ser um hospital de grande porte, sendo referência nacional em procedimentos de alta complexidade, apresentando 334 leitos, distribuídos em cinco UTI com 51 leitos, duas unidades de cuidados especiais (UCE) com 39 leitos e nove postos com 244 leitos. Além de outras unidades como: hospital dia para a infusão de medicamentos da oncologia, imunobiológicos, etc.; unidades de emergência adulta e pediátrica, oncologia pediátrica e unidade neonatal. Além do centro de imagens, laboratório de análises clínicas e apresenta certificação internacional em proteção e segurança do paciente.

#### **4.3. População e período de estudo**

A população foi composta por pacientes registrados no sistema da Operadora, que estiveram internados no hospital do estudo e que utilizaram antimicrobianos para tratamento de pneumonia, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018.

Deve-se ressaltar que não houve contato direto com pacientes ou com os prontuários dos pacientes internados. Houve apenas acesso aos registros de prescrições de antimicrobianos e culturas realizadas, durante o período do estudo.

#### **4.4. Critérios de Inclusão e Exclusão**

##### **4.4.1. Critérios de Inclusão**

Pacientes que estiveram internados no hospital de estudo no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018 que fizeram uso de antibioticoterapia para o tratamento de pneumonia e que estão registrados no sistema da Operadora de Plano de Saúde (OPS).

##### **4.4.2. Critérios de Exclusão**

Pacientes com idade inferior a 18 anos, como também, os que foram internados em outro hospital credenciado a Operadora de Plano de Saúde ou fora do período especificado nos critérios de inclusão.

#### **4.5. Coleta de Dados**

Os dados foram coletados do banco de dados do sistema da operadora em que constam os registros de utilização dos antibióticos dos clientes, além de dados epidemiológicos, resultados de exames e custos de terapia.

##### **4.5.1. Descrição do sistema e fluxograma de coleta de dados para o banco de dados da operadora**

O processo de prescrição no hospital é informatizado e eletrônico, sendo a coleta dos dados realizada de acordo com o fluxo do programa de gerenciamento de antimicrobianos, realizado pela equipe de farmacêuticos. De acordo com o fluxo, inicialmente realiza-se uma visita ao hospital com a verificação dos prontuários dos pacientes da operadora, seguido do preenchimento da planilha informatizada com os dados relevantes para a monitorização e gestão clínica dos antimicrobianos. Realiza-se em seguida a análise dos dados, com a verificação de possibilidades de otimizações da terapia. As sugestões de otimização são enviadas para a auditoria médica e farmacêuticos, que em seguida analisam e discutem cada caso com o médico assistente e/ou infectologista e retornam com o parecer final quanto a sugestão proposta.

##### **4.5.2. Caracterização do banco de dados específico**

A partir do banco de dados geral, foram filtrados os dados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo. E a partir disso, foi feita a criação de um novo banco de dados próprio, onde foram realizadas as análises. O banco de dados foi dividido em planilhas de acordo com as informações registradas, de modo a resultar em três planilhas, com dados epidemiológicos, antimicrobianos e dados microbiológicos.

Na planilha de epidemiologia continham informações quanto a idade, período de internação, comorbidades e desfecho. Na planilha de antimicrobianos, dados dos fármacos prescritos, via de administração, período de utilização, presença ou ausência de pareceres da CCIH, solicitação de cultura e dados de custos relacionados as estratégias do programa de gerenciamento de antimicrobianos. Já na planilha de dados microbiológicos, havia dados de culturas solicitadas, microrganismos isolados e perfil de resistência.

#### 4.6. Variáveis do estudo

Diante do extenso banco de dados e a riqueza de informações, inicialmente foi realizado um estudo global de todo o banco, a fim de definir quais seriam as linhas de análise.

Da planilha de características epidemiológicas dos pacientes foram realizadas análises de acordo com as variáveis de faixa etária, comorbidades, desfecho e período de internação.

Com relação a planilha de antimicrobianos, foram definidas como variáveis a frequência de uso de antimicrobianos por princípio ativo e classe farmacológica, classificação dos antimicrobianos utilizados entre os de reserva terapêutica e não reserva, frequência de solicitações de pareceres da CCIH para os antimicrobianos de reserva terapêutica, frequência de solicitações de culturas, tempo de tratamento, vias de administração, local de prescrição, frequência de solicitações de estratégias do programa de gerenciamento de antimicrobianos e o custo evitado com a adoção das estratégias.

E na planilha de dados microbiológicos foram definidas como variáveis a frequência de positividade das culturas solicitadas, tipo de culturas solicitadas, microrganismos isolados e perfil de resistência.

##### 4.6.1. Métodos para análises de custos

|   |  |
|---|--|
| <b>Economia com Tempo de Tratamento de Medicamentos de Reserva Terapêutica &lt; 14 dias</b> | [Custo de Terapia Simulada de 14 dias] – [Custo Real de Tratamento < 14 dias]        |
| <b>Economia com a Terapia Sequencial Oral</b>   | [Custo Terapia Simulada Total Endovenosa] – [Custo Terapia Real com a Intervenção]   |
| <b>Economia com Mudança de Meropenem para Ertapenem</b>                                     | [Custo Simulado se Tratamento todo com Meropenem] – [Custo real de Tratamento]       |
| <b>Economia com Mudança de Teicoplanina para Vancomicina</b>                                | [Custo Simulado se Tratamento inteiro com Teicoplanina] – [Custo real de Tratamento] |
| <b>Economia Descalonamento</b>  | [Tratamento se não houvesse a intervenção] - [Custo com o Descalonamento]            |

#### 4.7. Análise dos Dados

Para a análise dos dados foram utilizadas as ferramentas do programa *Microsoft Excel®* no qual foi criado um banco de dados próprio e a ele foram adicionados os dados de registros do sistema da Operadora de Saúde.

Foram realizadas análises descritivas dos dados utilizados, tabelas e gráficos como recursos de sistematização.

#### **4.8. Aspectos éticos**

Foram respeitados os requisitos quanto à confidencialidade e sigilo das informações de acordo com as determinações feitas pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa faz parte de um projeto intitulado “Programa de gestão clínica de uso de antimicrobianos (Stewardship) em uma operadora de planos de saúde” e recebeu parecer favorável, pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar (ISGH) apresentando nº do CAAE: 20508519.4.0000.5684 e número do parecer 3.681.335. Esta autorização encontra-se anexada no final deste estudo.

Foi solicitado também autorização da instituição através dos documentos de declaração de anuência e fiel depositário que constam anexadas no final deste estudo.

## 5. RESULTADOS

Durante o período de estudo, 12832 pacientes foram internados no hospital e acompanhados pelo programa stewardship e, desses, após a adoção dos critérios de inclusão e exclusão, 3912 pacientes acompanhados foram incluídos no estudo.

Com relação ao perfil dos pacientes incluídos, observou-se que a variação de idade dos pacientes incluídos no estudo foi entre 18 a 107 anos, exibindo maior frequência de pacientes com intervalo de idade entre 79 a 88 anos (Tabela 3).

Devido a uma limitação do banco de dados, não foi possível apresentar dados quanto ao gênero dos pacientes internados.

**Tabela 3 – Perfil de faixa etária dos pacientes incluídos no estudo**

| <b>Faixa Etária</b> | <b>Frequência</b> | <b>%</b> |
|---------------------|-------------------|----------|
| De 18 a 28 anos     | 248               | 6,34     |
| De 29 a 38 anos     | 102               | 2,61     |
| De 39 a 48 anos     | 110               | 2,81     |
| De 49 a 58 anos     | 194               | 4,96     |
| De 59 a 68 anos     | 362               | 9,25     |
| De 69 a 78 anos     | 680               | 17,38    |
| De 79 a 88 anos     | 1334              | 34,10    |
| De 89 a 98 anos     | 829               | 21,19    |
| De 99 a mais anos   | 53                | 1,35     |
| Total               | 3912              | 100      |

Fonte: elaborada pelos autores

O período de internação apresentou variação de 2 a 1219 dias, com uma média de 34,41 dias, mediana 17 dias e desvio padrão de 62,85. É importante ressaltar que foi observado um prolongamento do período de internação de alguns pacientes, que ocorreu principalmente naqueles que apresentaram idade avançada e podendo estar associado a outras infecções e complicações além da pneumonia, como também, devido a questões sociais (Tabela 4).

**Tabela 4 – Distribuição do período de internação hospitalar**

| <b>Período de internação (N=3912)</b> | <b>Frequência</b> | <b>%</b> |
|---------------------------------------|-------------------|----------|
| 2 a 7 dias                            | 372               | 9,51     |
| 8 a 14 dias                           | 1269              | 32,44    |
| 15 a 21 dias                          | 663               | 16,95    |
| 22 a 30 dias                          | 475               | 12,14    |
| 31 a 90 dias                          | 882               | 22,55    |
| 91 a mais dias                        | 251               | 6,42     |

|                      |       |   |
|----------------------|-------|---|
| <b>Média</b>         | 34,41 | - |
| <b>Mediana</b>       | 17    | - |
| <b>Desvio Padrão</b> | 62,85 | - |

Fonte: elaborada pelos autores

. Com relação ao desfecho dos pacientes do estudo, 75,64% obtiveram alta e 24,28% foram a óbito (Tabela 5).

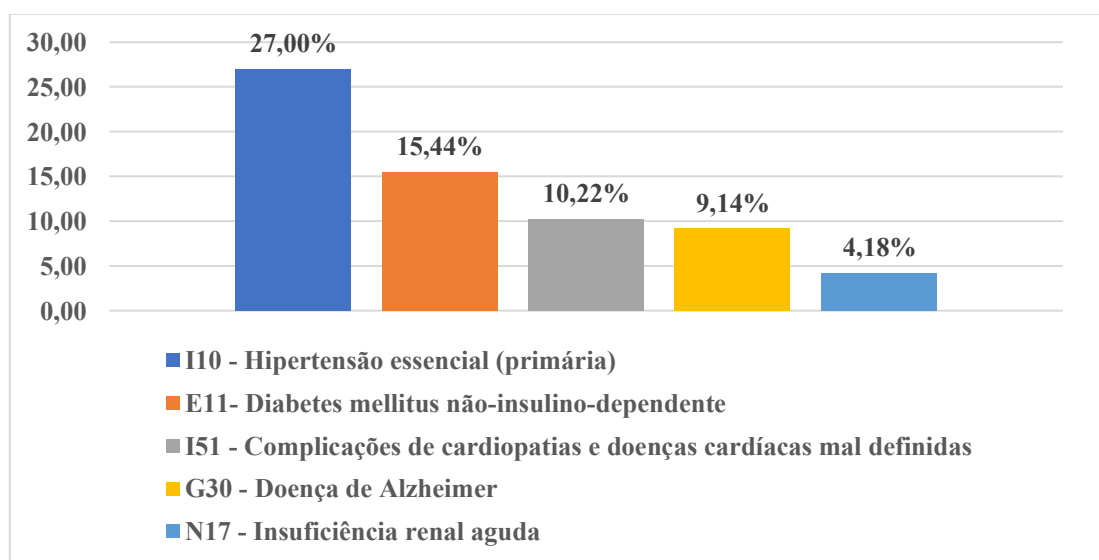
**Tabela 5 – Perfil de desfecho apresentados pelos pacientes do estudo**

| <b>Desfecho</b>          | <b>Frequência</b> | <b>%</b> |
|--------------------------|-------------------|----------|
| Alta                     | 2959              | 75,64    |
| Óbito                    | 950               | 24,28    |
| Transferência Hospitalar | 3                 | 0,08     |
| Total                    | 3912              | 100      |

Fonte: elaborada pelos autores

Observou-se que foram relatadas 5862 comorbidades, nas quais constatou-se uma maior frequência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (27,00%), seguida de diabetes mellitus (15,44%) e cardiopatias (10,22%) conforme gráfico 2 e tabela (em anexo).

**Gráfico 2 – Perfil de comorbidades mais prevalentes nos pacientes incluídos no estudo**



Fonte: elaborada pelos autores

Com relação aos antimicrobianos utilizados, foram referidos 39 tipos diferentes de antimicrobianos para um total de 7497 antimicrobianos prescritos, sendo mais frequente a utilização de piperacilina-tazobactam (16,89 %), seguida da ceftriaxona

(13,17 %), meropenem (11,83 %), moxifloxacino (9,51%) e clindamicina (7,51%), conforme (Tabela 6).

**Tabela 6 – Perfil de utilização dos antimicrobianos**

| <b>Medicamento</b>                     | <b>Frequência</b> | <b>%</b> |
|--|-------------------|----------|
| <b>Piperacilina + tazobactam</b>       | 1266              | 16,89    |
| <b>Ceftriaxona</b>                     | 987               | 13,17    |
| <b>Meropenem</b>                       | 887               | 11,83    |
| <b>Moxifloxacino</b>                   | 713               | 9,51     |
| <b>Clindamicina</b>                    | 563               | 7,51     |
| <b>Teicoplanina</b>                    | 519               | 6,92     |
| <b>Cefepima</b>                        | 412               | 5,50     |
| <b>Azitromicina</b>                    | 370               | 4,94     |
| <b>Levofloxacino</b>                   | 327               | 4,36     |
| <b>Vancomicina</b>                     | 239               | 3,19     |
| <b>Polimixina b</b>                    | 225               | 3,00     |
| <b>Fluconazol</b>                      | 218               | 2,91     |
| <b>Linezolida</b>                      | 131               | 1,75     |
| <b>Ciprofloxacino</b>                  | 115               | 1,53     |
| <b>Oxacilina</b>                       | 70                | 0,93     |
| <b>Metronidazol</b>                    | 59                | 0,79     |
| <b>Micafungina</b>                     | 58                | 0,77     |
| <b>Sulfametaxazol + trimetoprima</b>   | 58                | 0,77     |
| <b>Amicacina</b>                       | 51                | 0,68     |
| <b>Claritromicina</b>                  | 42                | 0,56     |
| <b>Amoxicilina + ácido clavulânico</b> | 28                | 0,37     |
| <b>Ceftarolina</b>                     | 28                | 0,37     |
| <b>Ampicilina + sulbactam</b>          | 19                | 0,25     |
| <b>Polimixina E</b>                    | 17                | 0,23     |
| <b>Anfotericina B lipossomal</b>       | 16                | 0,21     |
| <b>Ceftazidima</b>                     | 13                | 0,17     |
| <b>Ertapenem</b>                       | 13                | 0,17     |
| <b>Gentamicina</b>                     | 13                | 0,17     |
| <b>Anidulafugina</b>                   | 9                 | 0,12     |
| <b>Daptomicina</b>                     | 8                 | 0,11     |
| <b>Aciclovir</b>                       | 6                 | 0,08     |
| <b>Tigeciclina</b>                     | 5                 | 0,07     |
| <b>Cefazolina</b>                      | 3                 | 0,04     |
| <b>Imipenem + cilastatina</b>          | 3                 | 0,04     |
| <b>Voriconazol</b>                     | 2                 | 0,03     |
| <b>Anfotericina b desoxicolato</b>     | 1                 | 0,01     |
| <b>Caspofugina</b>                     | 1                 | 0,01     |
| <b>Norfloxacino</b>                    | 1                 | 0,01     |
| <b>Rifampicina</b>                     | 1                 | 0,01     |

|              |      |     |
|--------------|------|-----|
| <b>Total</b> | 7497 | 100 |
|--------------|------|-----|

Fonte: Elaborado pelos autores

Também foi realizada a distribuição dos antimicrobianos utilizados de acordo com a classe farmacológica, sendo as mais prescritas beta lactâmicos com associação a inibidores da beta lactamase (17,51 %), seguido das quinolonas (15,42%), cefalosporinas de 3ª geração (13,34%), carbapenêmicos (12,04%) e glicopeptídeos (10,11%), conforme tabela 7.

**Tabela 7 – Distribuição da utilização de antimicrobianos por classe farmacológica**

| <b>Classe Farmacológica</b>                    | <b>Frequência</b> | <b>%</b>   |
|--|-------------------|------------|
| Beta lactâmicos + inibidores da Beta lactamase | 1313              | 17,51      |
| Quinolonas                                     | 1156              | 15,42      |
| Cefalosporinas de 3º geração                   | 1000              | 13,34      |
| Carbapenêmicos                                 | 903               | 12,04      |
| Glicopeptídeos                                 | 758               | 10,11      |
| Lincosamidas                                   | 563               | 7,51       |
| Macrolídeos                                    | 412               | 5,50       |
| Cefalosporinas de 4º geração                   | 412               | 5,50       |
| Polimixinas                                    | 242               | 3,23       |
| Triazólicos de 1º geração                      | 218               | 2,91       |
| Oxazolidinonas                                 | 131               | 1,75       |
| Penicilinas                                    | 70                | 0,93       |
| Equinocandinas                                 | 68                | 0,91       |
| Aminoglicosídeos                               | 64                | 0,85       |
| Derivados imidazólicos                         | 59                | 0,79       |
| Sulfonamidas / pirimidinas                     | 58                | 0,77       |
| Cefalosporinas de 5º geração                   | 28                | 0,37       |
| Poliênicos                                     | 17                | 0,23       |
| Lipopeptídeos                                  | 8                 | 0,11       |
| Inibidores de polimerase viral                 | 6                 | 0,08       |
| Gliciliclinas                                  | 5                 | 0,07       |
| Cefalosporinas de 1º geração                   | 3                 | 0,04       |
| Triazólicos de 2º geração                      | 2                 | 0,03       |
| Anti-tuberculostático                          | 1                 | 0,01       |
| <b>Total</b>                                   | <b>7497</b>       | <b>100</b> |

Fonte: elaborada pelos autores

Obteve-se uma média de 9,11 dias de tratamento com antimicrobianos para o tratamento de pneumonia, cuja mediana foi de 10 e desvio padrão 4,23. E em relação a via de administração 96,07 % dos antimicrobianos utilizados foram administrados por via endovenosa (Tabela 8).



**Tabela 8 – Distribuição da utilização de antimicrobianos de acordo com a via de administração**

| Via de Administração | Frequência | %     |
|----------------------|------------|-------|
| Endovenosa           | 7202       | 96,07 |
| Via oral             | 293        | 3,91  |
| Intramuscular        | 1          | 0,01  |
| Inalatória           | 1          | 0,01  |
| Total                | 7497       | 100   |

Fonte: elaborada pelos autores

Visando identificar qual unidade de internação hospitalar esteve mais envolvida com a prescrição de antimicrobianos, foi realizada uma análise estratificando por unidade de internação. Observando-se que houve uma maior frequência de prescrição de antimicrobianos nos postos (72,92 %) e nas UTI (20,84%) (Tabela 9).

**Tabela 9 – Distribuição da prescrição de antimicrobianos por unidade de internação**

| Unidade de Internação | Quantidade | %     |
|-----------------------|------------|-------|
| Posto                 | 5472       | 72,98 |
| UTI                   | 1544       | 20,59 |
| UCE                   | 481        | 6,41  |
| Total                 | 7497       | 100   |

Legenda: UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UCE – Unidade de Cuidados Especiais

Fonte: elaborada pelos autores

Objetivando-se uma melhor disposição dos antimicrobianos, foi realizada uma análise estratificando os antimicrobianos de reserva terapêutica e os de não reserva terapêutica. No programa de gerenciamento de antimicrobianos, cujos dados foram utilizados para a realização das análises são padronizados como antimicrobianos de reserva terapêutica os seguintes: Anfotericina B formulações lipídicas, Anidulafungina, Caspofungina, Micafungina, Daptomicina, Ertapenem, Imipenem + Cilastatina, Linezolida, Meropenem, Polimixina B, Polimixina E, Teicoplanina, Tigeciclina, Vancomicina, Voriconazol, Ceftarolina Fosamila, Valganciclovir, Ganciclovir, Ceftazidima + Avibactam e Ceftolozona + Tazobactam e estes necessitam ser respaldados parecer da CCIH independentemente do local de internação e geralmente apresentam-se mais onerosos em relação aos outros antimicrobianos não reserva.

Nas análises observou-se que os antimicrobianos de reserva terapêutica apresentaram uma menor frequência (28,83%) de utilização quando comparados com os antimicrobianos não reserva (71,16%). Dos antimicrobianos de reserva, a maioria

(86,58%) apresentou parecer da CCIH respaldando sua utilização e apenas 13,41% não apresentaram parecer. Dos 86,58% de pareceres emitidos, 62,66% foram escritos e 37,33% verbais e a maioria foram emitidos nos postos (Tabela 10).

**Tabela 10 – Distribuição do uso de antimicrobianos de reserva terapêutica e emissões de pareceres da CCIH**

| <b>Tipo (N=7497)</b>             | <b>Frequência</b> | <b>%</b> |
|----------------------------------|-------------------|----------|
| Reserva Terapêutica              | 2162              | 28,83    |
| Não Reserva                      | 5335              | 71,16    |
| <b>Emissão (N=2162)</b>          |                   |          |
| Sim                              | 1872              | 86,58    |
| Não                              | 290               | 13,41    |
| <b>Local de emissão (N=1872)</b> |                   |          |
| Posto                            | 1015              | 54,22    |
| UTI                              | 738               | 39,42    |
| UCE                              | 119               | 6,35     |
| <b>Meio de emissão (N=1872)</b>  |                   |          |
| Verbal                           | 699               | 37,33    |
| Escrito                          | 1173              | 62,66    |

Fonte: elaborado pelos autores

**Tabela 11 – Distribuição de utilização dos antimicrobianos de reserva terapêutica**

| <b>Medicamentos</b>         | <b>Frequência</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------|-------------------|----------|
| Meropenem                   | 887               | 41,02    |
| Teicoplanina                | 519               | 24,00    |
| Vancomicina                 | 239               | 11,05    |
| Polimixina B                | 225               | 10,40    |
| Linezolida                  | 131               | 6,05     |
| Micafungina                 | 58                | 2,68     |
| Ceftarolina                 | 28                | 1,29     |
| Polimixina E                | 17                | 0,78     |
| Anfotericina B lipossomal   | 16                | 0,74     |
| Ertapenem                   | 13                | 0,60     |
| Anidulafungina              | 9                 | 0,41     |
| Daptomicina                 | 8                 | 0,37     |
| Tigeciclina                 | 5                 | 0,23     |
| Imipenem + cilastatina      | 3                 | 0,13     |
| Voriconazol                 | 2                 | 0,09     |
| Anfotericina B desoxicolato | 1                 | 0,04     |
| Caspofungina                | 1                 | 0,04     |
| Total                       | 2162              | 100      |

Fonte: elaborado pelos autores

Para respaldar a utilização dos antimicrobianos, recomenda-se a solicitação de culturas, que no presente estudo apresentou uma representativa frequência de solicitações

(89,83%) que foi superior a frequência de não solicitações (10,16%). Os postos obtiveram maior porcentagem quanto ao local de coleta das amostras para cultura (64,91%). Dentre as culturas solicitadas 39,86 % apresentaram crescimento de microrganismos (Tabela 12).

**Tabela 12 – Perfil de solicitações de culturas microbiológicas**

| <b>Solicitação (N=7497)</b>     | <b>Frequência</b> | <b>%</b> |
|---------------------------------|-------------------|----------|
| Sim                             | 6735              | 89,83    |
| Não                             | 762               | 10,16    |
| <b>Crescimento (N=6735)</b>     |                   |          |
| Sim                             | 2685              | 39,86    |
| Não                             | 4050              | 60,13    |
| <b>Local de coleta (N=2685)</b> |                   |          |
| Posto                           | 1647              | 61,34    |
| UTI                             | 578               | 21,52    |
| UCE                             | 460               | 17,13    |

Legenda: UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UCE – Unidade de Cuidados Especiais

Fonte: elaborado pelos autores

Com base no tipo de cultura solicitada, constatou-se que houve uma maior frequência de solicitações de hemoculturas 37,98%, seguida de urinocultura 25,49% e aspirado traqueal 11,74%, conforme tabela 13.

**Tabela 13 – Distribuição de solicitações de cultura por tipo de material biológico**

| <b>Tipo de cultura</b>        | <b>Frequência</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------|-------------------|----------|
| Hemocultura                   | 2847              | 37,98    |
| Urinocultura                  | 1911              | 25,49    |
| Aspirado traqueal             | 880               | 11,74    |
| Lavado bronco alveolar        | 787               | 10,50    |
| Swab perianal                 | 410               | 5,47     |
| Ponta de cateter              | 386               | 5,15     |
| Líquido pleural               | 61                | 0,81     |
| Fragmento de tecido           | 56                | 0,75     |
| Outro                         | 55                | 0,73     |
| Cultura de escarro            | 22                | 0,29     |
| Secreção de ferida operatória | 16                | 0,21     |
| Coprocultura                  | 15                | 0,20     |
| Fragmento ósseo               | 12                | 0,16     |
| Líquor                        | 12                | 0,16     |
| Secreção de abscesso          | 7                 | 0,09     |
| Líquido ascítico              | 6                 | 0,08     |
| Swab nasal                    | 4                 | 0,05     |
| Líquido peritoneal            | 3                 | 0,04     |

|                                  |      |      |
|----------------------------------|------|------|
| Secreção de ostio da gastrotomia | 3    | 0,04 |
| Líquido orgânico                 | 2    | 0,03 |
| Líquido do pericárdio            | 1    | 0,01 |
| Swab retal                       | 1    | 0,01 |
| Total                            | 7497 | 100  |

Fonte: elaborado pelos autores

Objetivando-se avaliar as culturas conforme o foco da infecção em estudo, realizou-se a estratificação das culturas positivas cuja a amostra e/ou material foi de foco pulmonar. Obtivemos que 628 culturas foram positivas, apresentando maior frequência de crescimento de bactérias gram-negativas (87,73%), com destaque para o isolamento de *pseudomonas aeruginosa* (43,15%), *Serratia marcescens* com (12,26%) e *Klebsiella pneumoniae* (10,83%). E com relação ao padrão de resistência (N=, houve um maior isolamento de bactérias ESBL 53,34% (N=335) em detrimento das KPC 34,23% (N=215), restando 12,42% (N=78) culturas que não apresentaram nenhum padrão de resistência (Tabela 14).

**Tabela 14 – Perfil de isolamento de culturas com amostra de foco pulmonar**

| Microrganismo isolado                          | Frequência | %     |
|--|------------|-------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                  | 271        | 43,15 |
| <i>Serratia marcescens</i>                     | 77         | 12,26 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                   | 68         | 10,83 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>            | 39         | 6,21  |
| <i>Candida albicans</i>                        | 25         | 3,98  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                 | 21         | 3,34  |
| <i>Escherichia coli</i>                        | 19         | 3,03  |
| <i>Providencia stuartii</i>                    | 18         | 2,87  |
| <i>Proteus mirabilis</i>                       | 17         | 2,71  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                   | 14         | 2,23  |
| <i>Candida tropicalis</i>                      | 13         | 2,07  |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>              | 9          | 1,43  |
| <i>Citrobacter koseri</i>                      | 6          | 0,96  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                   | 6          | 0,96  |
| <i>Morganella morganii</i>                     | 5          | 0,80  |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i>              | 3          | 0,48  |
| <i>Candida glabrata</i>                        | 3          | 0,48  |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                    | 3          | 0,48  |
| <i>Providencia rettgeri</i>                    | 2          | 0,32  |
| <i>Staphylococcus spp (coagulase negativo)</i> | 2          | 0,32  |
| <i>Burkholderia cepacia</i>                    | 1          | 0,16  |
| <i>Candida guilliermondii</i>                  | 1          | 0,16  |
| <i>Candida parapsilosis</i>                    | 1          | 0,16  |
| <i>Elizabethkingia meningoseptica</i>          | 1          | 0,16  |

|   |     |        |
|---|-----|--------|
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>        | 1   | 0,16   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B) | 1   | 0,16   |
| <i>Streptococcus anginosus</i>            | 1   | 0,16   |
| Total                                     | 628 | 100,00 |

Fonte: elaborado pelos autores

Com relação as estratégias de otimização de terapia antimicrobiana do programa observaram-se 1601 solicitações de intervenções, das quais as estratégias de gerenciamento de tempo de tratamento e de terapia sequencial oral se destacaram tanto em apresentar maior número de solicitações como também maior frequência de aceites. Contudo, em relação aos custos, o gerenciamento de tempo proporcionou maiores minimizações dos custos, seguido da estratégia de descalonamento (Tabela 15).

**Tabela 15 - Perfil de Solicitações e Adesão das Estratégias de Otimização de Terapia Antimicrobiana dos Pacientes com Pneumonia**

| Estratégia   | Nº de Intervenções Sinalizadas | Nº de Intervenções Aderidas | % de Adesão |
|--|--------------------------------|-----------------------------|-------------|
| Mudança entre classes (Teicoplanina para Vancomicina)          | 21                             | 5                           | 24%         |
| Descalonamento   | 42                             | 12                          | 29%         |
| Terapia Sequencial Oral  | 213                            | 83                          | 39%         |
| Gerenciamento de tempo de tratamento (ATM de Reserva <14 dias) | 1302                           | 850                         | 65%         |
| Total  | 1578                           | 950                         | 60%         |

Fonte: elaborado pelos autores

**Tabela 16 - Perfil de Economia com as Estratégias de Otimização de Terapia Antimicrobiana dos Pacientes com Pneumonia**

| Estratégia   | Economia Estimada(R\$) |
|--|------------------------|
| Mudança entre classes (Teicoplanina para Vancomicina)          | R\$ 1.930,38           |
| Descalonamento   | R\$ 23.541,36          |
| Terapia Sequencial Oral  | R\$ 63.700,44          |
| Gerenciamento de tempo de tratamento (ATM de Reserva <14 dias) | R\$ 834.918,84         |
| Total  | R\$ 924.091,02         |

Fonte: elaborado pelos autores

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo visou retratar o perfil de uso de antimicrobianos e a identificação das classes farmacológicas mais prescritas, perfil de solicitações de culturas e microrganismos mais prevalentes, assim como características gerais dos pacientes internados e características de custos e impacto econômico com a adoção de estratégias do programa de gerenciamento de antimicrobianos.

Estudos demonstram que o uso indiscriminado de antimicrobianos nos hospitais tem sido inapropriado e perigoso, devido ao risco de possibilitar a pressão seletiva sobre os microrganismos e consequentemente, potencializar o processo de aumento da resistência de microrganismos. Além disso, verifica-se que microrganismos que antes eram sensíveis aos antimicrobianos comuns e que se restringiam em causar infecções dentro do ambiente hospitalar, estão se espalhando para a comunidade e causando doenças graves na população (RODRIGUES; BERTOLDI, 2010).

Diante do exposto, observou-se uma maior frequência de internações de pacientes idosos e consequentemente, podemos associar com os dados de comorbidades e média de dias de internação. Pacientes idosos frequentemente apresentam um maior número de comorbidades que associadas a um quadro de pneumonia, podem gerar complicações e consequentemente, o aumento do período de internação. E em relação ao período de internação, foi observado uma média superior às médias encontradas em outros estudos, que variaram de 5,5 a 11,2 dias (RODRIGUES; BERTOLDI, 2010). Foi possível observar que o prolongamento do período de internação ocorreu principalmente em pacientes com idade avançada e podendo estar associado a outras infecções e complicações além da pneumonia, como também, devido a questões sociais. Devido a uma limitação do banco de dados, não foi possível apresentar dados quanto ao gênero dos pacientes internados.

A prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus no Brasil é crescente. A OMS estima que cerca de 600 milhões de pessoas tenham hipertensão arterial sistêmica, com crescimento global de até 60% dos casos até 2025 (MALTA et al., 2018) e segundo dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde e IBGE, em 2011 ocorreram 57876 óbitos por diabetes mellitus no Brasil, estando o Ceará em 14ª colocação com maior taxa de óbitos por diabetes mellitus dentre os outros estados, apresentando a taxa de 30,5 óbitos por 100.000 habitantes. Em nosso estudo, as comorbidades mais prevalentes foram hipertensão e diabetes, porém, embora a frequência

de pacientes internados apresentando comorbidades seja alta (N=5862), houve também um expressivo número de pacientes que não apresentaram informações sobre possuírem qualquer tipo de comorbidade (N=1224) e percebe-se que o número de comorbidades é superior ao número da população do estudo, decorrente de alguns pacientes apresentarem mais de uma comorbidade associadas.

Além disso, encontramos limitações quanto a classificação das comorbidades, de modo a decidirmos utilizar a lista de CID-10 como norteadora da classificação das informações contidas no banco quanto a comorbidades relatadas pelos pacientes.

Houve um maior número de altas hospitalares o que pode ser indicativo de uma efetividade dos tratamentos realizados, porém ainda é possível identificar uma frequência representativa de óbitos que podem estar associados também a frequência de faixa etária de idosos internados e comorbidades dos pacientes, que poderiam desenvolver complicações e conseqüentemente, ter o referido desfecho. (RODRIGUES; BERTOLDI, 2010)

Dentre os antimicrobianos mais prescritos, observou-se uma maior frequência de uso de antimicrobianos de largo espectro. E com relação as classes farmacológicas, um alto uso de betalactâmicos, quinolonas e cefalosporinas de 3ª geração. Este dado pode ser devido a necessidade de iniciar um antimicrobiano de forma empírica em virtude da impossibilidade de se obter resultados microbiológicos logo após o diagnóstico de pneumonia.

Para a escolha dos antimicrobianos, fatores como, patógenos mais prováveis quanto ao local de aquisição da doença (infecção comunitária ou hospitalar), fatores de risco individuais, presença de doenças associadas e fatores epidemiológicos, auxiliam a tomada de decisão para o uso do antimicrobiano de forma mais racional. Estudos geralmente demonstram o uso de fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino ou gemifloxacino, com exceção do ciprofloxacino) ou associação de um beta lactâmico e macrolídeos, que apresentam uma boa cobertura e bons resultados. Porém, há uma não recomendação do uso de ciprofloxacino pois mesmo que se trate de uma fluoroquinolona de segunda geração, este não apresenta caráter de ação contra o pneumococo e outros microrganismos gram-positivos. Já em casos de pneumonia grave, estudos avaliando terapia combinada vêm demonstrando resultados favoráveis. Porém, alguns estudos

demonstraram que a mortalidade não foi significativamente diferente entre a terapia dupla e a monoterapia (CORRÊA et al., 2018).

Por se tratar de um hospital e em função das condições físicas dos pacientes internados, foi observado um maior número de uso de antimicrobianos por administração endovenosa, entretanto, o uso de antimicrobianos por via oral pôde ser observado. E com relação a prescrição de antimicrobianos por unidade de internação, os postos de destacaram, principalmente devido a uma maior quantidade de leitos distribuídos por essas unidades de internação. É importante ressaltar que a via de administração endovenosa é mais onerosa com mais riscos devido a possibilidade de ser uma porta de entrada para infecções hospitalares. Com isso, quando o antimicrobiano apresenta boa biodisponibilidade nas formulações por via oral, de forma a ser equivalente à de administração endovenosa e o paciente está em condições para que seja realizada a administração por via oral, recomenda-se a troca da terapia de administração por via endovenosa para via oral. (RODRIGUES; BERTOLDI, 2010)

Antimicrobianos de reserva terapêutica são aqueles destinados para o tratamento de infecções complicadas principalmente por microrganismos resistentes e geralmente são mais onerosos. Consequentemente são de uso restrito, sendo necessária avaliação prévia da CCIH para assegurar o uso racional desses medicamentos. No presente estudo observamos que o uso de antimicrobianos de reserva terapêutica foi menor em relação aos não reserva, o que pode estar relacionado com o trabalho de uma CCIH mais atuante e maior entendimento pelos prescritores de resguardar o uso desses fármacos.

Apesar da necessidade de avaliação prévia da CCIH ainda foi possível identificar antimicrobianos de reserva terapêutica que não apresentaram emissão de parecer da CCIH. Houve uma maior frequência de emissão de pareceres para os postos, que pode estar relacionado com o maior número de leitos nessas unidades de internação e como meio de emissão escrito o mais frequente, estando a emissão de pareceres verbais mais frequentes nas UTI.

Pareceres verbais são avaliações realizadas pelos infectologistas para os pacientes com quadros graves, que necessitam de uma avaliação imediata, com isso as orientações são repassadas durante a visita ou em discussões por telefone com o médico assistente. Geralmente associados aos pacientes internados na UTI, devido que estes geralmente



apresentam maiores complicações e um maior número de uso de antimicrobianos de reserva terapêutica.

Com o objetivo de respaldar a prescrição de antimicrobianos, também é indicado a solicitação de culturas, de forma que com a identificação do microrganismo causador da infecção seja possível escolher um antimicrobiano mais adequado e efetivo. No presente estudo houve uma alta prevalência de solicitação de culturas, estando os postos em maior destaque de solicitações. Observa-se também que houve uma alta frequência de solicitação de culturas cuja amostras não são de foco pulmonar. Esses dados podem estar associados aos pacientes do estudo que por apresentar idade avançada, geralmente estavam internados com infecções e complicações além da pneumonia, sendo necessário a solicitação de culturas com outros focos de amostras para guiar a terapia antimicrobiana.

Avaliando as culturas positivas de amostras de foco pulmonar houve uma maior frequência de isolamento de microrganismos gram-negativos. Com relação ao padrão de resistência houve um maior isolamento de bactérias com o padrão ESBL. O que demonstra a necessidade de um controle de uso de antimicrobianos com o objetivo de minimizar o processo de aquisição de resistência pelos microrganismos e consequentemente, e evitar a geração de infecções multirresistentes.

O desenvolvimento de estudos de utilização de antimicrobianos mostra-se relevante pois, além dos aspectos de resistência microbiana, deve também levar em consideração aspectos econômicos, devido representarem um dos grupos com maiores custos hospitalares. Infecções multirresistentes geram implicações importantes para pacientes, gestores e pagadores e com isso, torna-se necessário demonstrar a importância de investir na prevenção de infecções e controle de antimicrobianos. Para isso, é necessário a existência de dados confiáveis de mortalidade atribuída, prolongamento das internações e custos adicionais com atendimentos, exames, tratamentos e materiais médico-hospitalares, de modo a demonstrar os impactos orçamentários e consequentemente estimular a aplicação de recursos em estratégias para minimizar a ocorrência de infecções multirresistentes (RODRIGUES; BERTOLDI, 2010).

Estudos demonstram que a implementação de programas de gerenciamento de antimicrobianos com a atuação de uma equipe multidisciplinar melhoram aspectos quanto ao uso racional de antimicrobianos. E recomenda-se a incorporação do farmacêutico

clínico a esses programas, devido isso estar relacionado com melhores desfechos clínicos e redução de eventos adversos à medicamentos (LOBO et al., 2017).

Quanto ao perfil de solicitações e adesão das estratégias foi possível observar percentuais baixos das intervenções de mudança entre classes (teicoplanina para vancomicina), descalonamento e terapia sequencial oral. Esses dados podem estar relacionados com a maior prevalência de pacientes idosos que por geralmente apresentarem complicações associadas, conferem um impeditivo para a adoção das estratégias devido ao receio pelos médicos de mudança da terapia.

Sobre as estratégias de gerenciamento e otimização da terapia com antimicrobianos foi observado que a intervenção de redução do tempo de tratamento foi a mais solicitada, contudo, cada estratégia quando analisada individualmente é possível visualizar o impacto econômico de redução de custos com a adoção do programa de gerenciamento de antimicrobianos. Porém é importante destacar que devido a limitações da base de dados, só foi possível realizar a análise de economia com gerenciamento de tempo para os antimicrobianos de reserva.

Tempo de tratamento de infecções é um assunto de ampla discussão, terapias curtas podem não erradicar o microrganismo, aumentando a chance de recaídas, como também, terapias prolongadas podem estar relacionadas com maior toxicidade, eventos adversos e estímulo ao desenvolvimento de resistência microbiana. Alguns fatores como características dos microrganismos, do paciente, da infecção e dos fármacos disponíveis para tratamento, influenciam a decisão médica em relação a duração da terapia antimicrobiana. (SILVA; SILVA JÚNIOR, 2015)

Segundo Chastre et al., (2003) em um estudo prospectivo e randomizado comparando 8 e 15 dias de tratamento para pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM), demonstraram que os pacientes submetidos a menores cursos de tratamento não tiveram diferença na mortalidade nem em recorrência de infecção. Com exceção dos pacientes que apresentaram infecções por bacilos gram-negativos não fermentadores, como a *Pseudomonas*. Diante disso, comumente se adota o padrão de tempo curto de tratamento para infecções não complicadas e um tratamento prolongado para infecções complicadas. A quantidade de dias de tratamento varia de acordo com o microrganismo, sítio de infecção e estado imunológico do paciente.

Com relação a estratégia de descalonamento, enfatiza-se a frequência de uso de antimicrobianos de amplo espectro de forma empírica e que após a liberação de resultados de culturas, houve a realização da mudança do antimicrobiano de acordo com o microrganismo isolado e perfil de sensibilidade. Essa estratégia se caracteriza por possibilitar um direcionamento mais efetivo para o tratamento das infecções e consequentemente, possibilitar a redução de resistência microbiana e custos com medicamentos (SILVA; SILVA JÚNIOR, 2015).

Do mesmo modo, a estratégia de escalonamento também está relacionada com direcionamento mais efetivo da terapia antimicrobiana e redução da resistência, devido que sua realização geralmente ocorre após a liberação de resultados de culturas e/ou verificação pelo médico de que o paciente apresenta uma piora clínica ou uma não resposta clínica aos antimicrobianos utilizados (SILVA; SILVA JÚNIOR, 2015).

Ressalta-se que os dados apresentados neste trabalho foram relativos apenas ao uso de antimicrobianos, não incluindo custos com materiais hospitalares, exames e outros medicamentos.

## 7. CONCLUSÃO

Com este trabalho foi possível estudar o perfil de utilização de antimicrobianos em um hospital privado além do perfil de isolamento de microrganismos e resistência microbiana, como também resultados de custo-evitado associados a adoção de estratégias do programa de gerenciamento de antimicrobianos.

Dentre os resultados mais expressivos tivemos a média de período de internação, que se apresentou maior comparada a outros estudos. Além de uma alta prevalência de hipertensão e diabetes nos pacientes internados.

Como esperado, a média de tempo de tratamento foi semelhante a alguns estudos e superior em relação a outros, com uma maior utilização de medicamentos por via endovenosa, mais ainda sim, foi possível observar a utilização de formulações de via de administração oral.

Com relação aos antimicrobianos, houve uma maior frequência de utilização de antimicrobianos de amplo espectro, associada a necessidade de iniciar uma terapia antimicrobiana antes da liberação de resultados de culturas, devido ao risco de complicação do paciente, destacando-se o uso das classes de beta lactâmicos, quinolonas e cefalosporinas de 3ª geração.

Antimicrobianos de reserva terapêutica foram menos utilizados sendo indicativo de um trabalho de uma CCIH mais atuante e maior entendimento pelos prescritores de resguardar o uso desses fármacos. Porém, ainda se obteve dados relevantes de antimicrobianos de reserva terapêutica sem pareceres da CCIH, principalmente nos postos, na qual consiste na unidade de internação com maior número de leitos.

A frequência de solicitação de culturas foi expressiva, nas quais das culturas positivas houve um predomínio de isolamento de microrganismos gram-negativos com padrão de resistência ESBL e KPC.

E de acordo com as análises de custo relacionadas a adoção das estratégias do programa de gerenciamento de antimicrobianos, observou-se o impacto econômico que o programa de gerenciamento de antimicrobianos pode acarretar quando incorporado as atividades e fluxos de um hospital, com destaque para as estratégias de gerenciamento de tempo, terapia sequencial oral e descalonamento.

## REFERÊNCIAS

ALANIS, Alfonso J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic Era?. *Archives Of Medical Research*, [s.l.], v. 36, n. 6, p.697-705, nov. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.06.009>.

ALMIRALL, J. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *European Respiratory Journal*, [s.l.], v. 15, n. 4, p.757-763, abr. 2000. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15d21.x>.

ALMIRALL, Jordi et al. Contribution of C-Reactive Protein to the Diagnosis and Assessment of Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Chest*, [s.l.], v. 125, n. 4, p.1335-1342, abr. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.4.1335>.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4>. Acesso em: 17 set. 2019.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC Nº 20, de 05 de maio de 2011. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0020\\_05\\_05\\_2011.pdf/fa3ec1c1-8045-4402-b17f-ed189fb67ac8](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0020_05_05_2011.pdf/fa3ec1c1-8045-4402-b17f-ed189fb67ac8)> Acessado em: 01 de setembro de 2019.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Segurança do paciente: higienização das mãos. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 95 p. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/paciente\\_hig\\_maos.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/paciente_hig_maos.pdf)

ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Revista de Saúde Pública*, [s.l.], v. 50, n. 2, p.1-11, 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006117>.

AZAMBUJA, Eliana Pinho de; PIRES, Denise Pires de; VAZ, Marta Regina César. Prevenção e controle da infecção hospitalar: as interfaces com o processo de formação do trabalhador. *Texto & Contexto Enfermagem*. Florianópolis, v. 13, n. 01, p. 79-86, 2004.

BANKO, Heidi; GOLDWATER, Shannon H.; ADAMS, Erin. Smoothing the Path for Intravenous (IV) to Oral (PO) Conversion: Where Have We Come in 11 Years?. *Hospital Pharmacy*, [s.l.], v. 44, n. 11, p.959-967, nov. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1310/hpj4411-959>.

BAPTISTA, M. G. F. M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 2013. 42f. monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa.

BLAIR, Jessica M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, [s.l.], v. 13, n. 1, p.42-51, 1 dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3380>.

BRAR, Navdeep K.; NIEDERMAN, Michael S.. Management of community-acquired pneumonia: a review and update. *Therapeutic Advances In Respiratory Disease*, [s.l.], v. 5, n. 1, p.61-78, 8 out. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1753465810381518>.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, [s.l.], v. 54, n. 3, p.969-976, 7 dez. 2010. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01009-09>.

CALDEIRA L., et al., Projeto piloto de monitorização do consumo de antibióticos em meio hospitalar, Infarmed, 2005. Disponível em: <  
<https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/relatorioMCA.pdf/3dbcb64c-4499-48e3-aeab-700c062c3f58>

CHASTRE, Jean et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults. *Jama*, [s.l.], v. 290, n. 19, p.2588-2598, 19 nov. 2003. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.19.2588>.

TEIXEIRA, Paulo José Zimmermann et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s.l.], v. 30, n. 6, p.540-548, dez. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132004000600009>.

CORRÊA, Ricardo de Amorim et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s.l.], v. 44, n. 5, p.405-423, out. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562018000000130>.

CORRÊA, Ricardo de Amorim et al. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes - 2009. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s.l.], v. 35, n. 6, p.574-601, jun. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132009000600011>.

COSTA, A.L.P. Resistência Bacteriana aos Antibióticos: Uma Perspectiva Do Fenômeno Biológico, Suas Consequências e Estratégias De Contenção. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biologia) – Curso de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, UNIFAP, Macapá, 2016.

COSTA, Anderson Luiz Pena da; SILVA JUNIOR, Antonio Carlos Souza. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (unifap)*, [s.l.], v. 7, n. 2, p.45-58, 23 ago. 2017. Universidade Federal do Amapá. <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>.

CRAIG, W.a.. Re-evaluating current antibiotic therapy. *Respiratory Medicine*, [s.l.], v. 95, p.12-19, jun. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0954-6111\(01\)90023-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0954-6111(01)90023-x).

CYRIAC, Jissamaria; JAMES, Emmanuel. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *Journal Of Pharmacology And Pharmacotherapeutics*, [s.l.], v. 5, n. 2, p.83-87, 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0976-500x.130042>.

DUCEL G., et al, Prevenção de infecções adquiridas no hospital: UM GUIA PRÁTICO, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 2002

DYAR, O.j. et al. What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology And Infection*, [s.l.], v. 23, n. 11, p.793-798, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>.

EBER, Michael R.. Clinical and Economic Outcomes Attributable to Health Care—Associated Sepsis and Pneumonia. *Archives Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 170, n. 4, p.347-353, 22 fev. 2010. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.509>.

EWIG, S. et al. Healthcare-associated pneumonia: is there any reason to continue to utilize this label in 2019?. *Clinical Microbiology And Infection*, [s.l.], v. 25, n. 10, p.1173-1179, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.022>.

FERNANDES, Prabhavathi. Antibacterial discovery and development—the failure of success? *Nature Biotechnology*, [s.l.], v. 24, n. 12, p.1497-1503, dez. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1206-1497>.

FISHMAN, Neil. Antimicrobial stewardship. *American Journal Of Infection Control*, [s.l.], v. 34, n. 5, p.55-63, jun. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.237>.

FRASER, G. L.. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Archives Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 157, n. 15, p.1689-1694, 11 ago. 1997. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.157.15.1689>.

GALANTER, William; LIU, Xiaoqing (frank); LAMBERT, Bruce L.. Analysis of computer alerts suggesting oral medication use during computerized order entry of i.v. medications. *American Journal Of Health-system Pharmacy*, [s.l.], v. 67, n. 13, p.1101-1105, 1 jul. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp090357>.

GOMES, Lucy. Fatores de risco e medidas profiláticas nas pneumonias adquiridas na comunidade. *Jornal de Pneumologia*, [s.l.], v. 27, n. 2, p.97-114, mar. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-35862001000200008>.

GOULÃO, Inês Catarina da Silva. Infecções associadas aos cuidados de saúde. 2014. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2014.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, [s.l.], v. 33, n. 3, p.667-679, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422010000300035>.

GUSTAVO. B. L. Análise de portadores as-sintomáticos de *staphylococcus aureus* no hospital universitário de Brasília. 2008. 102f. Monografia (Dissertação de Mestrado)

Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília.

HAMBRAEUS, A.. Lowbury Lecture 2005: infection control from a global perspective. *Journal Of Hospital Infection*, [s.l.], v. 64, n. 3, p.217-223, nov. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2006.07.003>.

JENSEN, Karmen M.; PALADINO, Joseph A.. Cost-Effectiveness of Abbreviating the Duration of Intravenous Antibacterial Therapy with Oral Fluoroquinolones. *Pharmacoeconomics*, [s.l.], v. 11, n. 1, p.64-74, jan. 1997. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-199711010-00008>.

KALIL, Andre C. et al. Is Bacteremic Sepsis Associated With Higher Mortality in Transplant Recipients Than in Nontransplant Patients? A Matched Case-Control Propensity-Adjusted Study. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 60, n. 2, p.216-222, 9 out. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu789>.

KUMAR, S., VARELA, M. F. Molecular Mechanisms of bacterial Resistance to antimicrobial Agents. *Microbial Pathogens and strategies for Combating Them: Science, technology and education*, Formatex, p. 522-534 2013.

KUPER KM. Intravenous to oral therapy conversion. *Text Book of Competence Assessment Tools for Health-System Pharmacies*, 4th ed. ASHP 2008. p. 347-60.

LEE SL, AZMI S, WONG PS. Clinicians' knowledge, beliefs and acceptance of intravenous-to-oral antibiotic switching, Hospital Pulau Pinang. *Med J Malaysia* 2012;67:190-8.

LOBO, Letícia Gomes et al. Resultados de um Programa Multidisciplinar de Otimização do Uso de Antimicrobianos. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, [s.l.], v. 7, n. 1, p.51-56, 17 jan. 2017. APESC - Associação Pro-Ensino em Santa Cruz do Sul. <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v7i1.7279>.

MACDOUGALL, C.; POLK, R. E.. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clinical Microbiology Reviews*, [s.l.], v. 18, n. 4, p.638-656, 1 out. 2005. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.18.4.638-656.2005>.

MANDELL, Lionel A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 44, n. 2, p.27-72, 1 mar. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/511159>.

MARTIN, Greg S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review Of Anti-infective Therapy*, [s.l.], v. 10, n. 6, p.701-706, jun. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.12.50>.

MORAES, Rafael Barberena; GUILLEN, Julián Alberto Viteri; ZABALETA, William Javier Castillo and BORGES, Flavia Kessler. Descalonamento, adequação antimicrobiana e positividade de culturas em pacientes sépticos: estudo observacional. *Rev. bras. ter. intensiva* [online]. 2016, vol.28, n.3, pp.315-322. Epub Sep 09, 2016. ISSN 0103-507X. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20160044>.



MOTA, Leticia M. et al. Uso racional de antimicrobianos. Medicina (ribeirao Preto. Online), [s.l.], v. 43, n. 2, p.164-172, 30 jun. 2010. Universidade de Sao Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i2p164-172>.

NAVES, Janeth de Oliveira Silva et al. Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações. Ciência & Saúde Coletiva, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1751-1762, jun. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232010000700087>.

NICOLAOU, K. C.; MONTAGNON, T.; *Molecules that Changed the World*, Wiley-VCH: Weinheim, 2008, cap. 13.

NICOLAU DP, DIMOPOULOS G, WELTE T, et al. Can we improve clinical outcomes in patients with pneumonia treated with antibiotics in the intensive care unit? Expert Rev Respir Med 2016;10(8):907–18.

OLIVEIRA, A. C.; SILVA, R. S. Desafios do Cuidar em Saúde Frente à Resistência Bacteriana: Uma Revisão. Revista Eletrônica de Enfermagem, n. 10, v. 1, p. 189-197, 2008.

OLIVEIRA, Adriana Cristina de; PAULA, Adriana Oliveira de. Discontinuation of antimicrobials and costs of treating patients with infection. Acta Paulista de Enfermagem, [s.l.], v. 25, n. 2, p.68-74, 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002012000900011>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. A crescente ameaça da resistência antimicrobiana: opções de ação: sumário executivo. Brasília: OMS; 2012. 16 p.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Saúde nas Américas: edição de 2012: panorama regional e perfis de países. Washington (DC): Organização Pan-Americana da Saúde; 2012. (Publicação científica e técnica, nº 636).

PASKOVATY A, Pflomm JM, Myke N, Seo SK. A multidisciplinary approach to Antimicrobial stewardship: evolution into de 21st century. Int J Antimicrob Agents.2005;25(1):1-10.

PATRICK, G. L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press: New York, 2005, cap.16; Patrick, G. L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press: New York, 1995, cap. 10. pneumonia. Chest. 2004;125(4):1335-42.

PROJAN, S.j.; SHLAES, D.m.. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here?. Clinical Microbiology And Infection, [s.l.], v. 10, p.18-22, 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1465-0691.2004.1006.x>.

REID PT, INNES JA. Respiratory disease. In: Colledge NR, Walker BR, Ralston SH, editors. Davidson's principle and practice of medicine. 21st edition. Edinburgh: Elsevier Publications; 2010. p. 680–2.

RELLO, J .; OLLENDORF, DA; OSTER, G .; Vera-Llonch, M .; Bellm, L .; Redman, R .; Kollef, MH Epidemiology and resultados de pneumonia associada ao ventilador em um grande banco de dados nos EUA. Chest 2002 , 122, 2115-2121

RODRIGUES, Fernanda D'athayde; BERTOLDI, Andréa Dâmaso. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1239-1247, jun. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232010000700033>.

SCHECHNER, V. et al. Epidemiological Interpretation of Studies Examining the Effect of Antibiotic Usage on Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, [s.l.], v. 26, n. 2, p.289-307, 1 abr. 2013. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00001-13>.

SEVINC, F. et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, [s.l.], v. 43, n. 4, p.601-606, 1 abr. 1999. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jac/43.4.601>.

SILVA, Camila Delfino Ribeiro da; SILVA JÚNIOR, Moacyr. Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit. *Einstein (são Paulo)*, [s.l.], v. 13, n. 3, p.448-453, 30 jun. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082015rw3145>.

SILVA, Ketrin Cristina da; LINCOPAN, Nilton. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, [s.l.], v. 48, n. 2, p.91-99, abr. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442012000200004>.

SILVA, Moisés Oliveira da; AQUINO, Simone. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, [s.l.], v. 8, n. 4, p.472-482, 8 out. 2018. APESC - Associação Pro-Ensino em Santa Cruz do Sul. <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v8i4.11580>.

SILVEIRA, Gustavo Pozza et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. *Química Nova*, [s.l.], v. 29, n. 4, p.844-855, jul. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422006000400037>.

SYDNOR, E. R. M.; PERL, T. M.. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *Clinical Microbiology Reviews*, [s.l.], v. 24, n. 1, p.141-173, 1 jan. 2011. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00027-10>.

TAMMA, Pranita D.; HOLMES, Alison; ASHLEY, Elizabeth Dodds. Antimicrobial stewardship. *Current Opinion In Infectious Diseases*, [s.l.], v. 27, n. 4, p.348-355, ago. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qco.0000000000000077>.

TAVARES, Walter. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 33, n. 3, p.281-301, jun. 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822000000300008>.

THIELE-BRUHN, Sören. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. *Journal Of Plant Nutrition And Soil Science*, [s.l.], v. 166, n. 2, p.145-167, abr. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jpln.200390023>.

TOYOSHIMA, Marcos Tadashi Kakitani; ITO, Gláucia Munemasa; GOUVEIA, Nelson. Morbidade por doenças respiratórias em pacientes hospitalizados em São Paulo/SP. Revista da Associação Médica Brasileira, [s.l.], v. 51, n. 4, p.209-213, ago. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302005000400017>.

VALDIVIA, C., Gonzalo. Epidemiología de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias, [s.l.], v. 21, n. 2, p.73-80, abr. 2005. SciELO Comision Nacional de Investigacion Cientifica Y Tecnologica (CONICYT). <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482005000200002>.

MEER, Victor van Der et al. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. Bmj, [s.l.], v. 331, n. 7507, p.26-32, 24 jun. 2005. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38483.478183.eb>.

WAGNER, Brittin et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Inpatient Hospital Settings: A Systematic Review. Infection Control & Hospital Epidemiology, [s.l.], v. 35, n. 10, p.1209-1228, out. 2014. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1086/678057>.

WEINBERGER, Steven E.; COCKRILL, Barbara A.; MANDEL, Jess. Principles of Pulmonary Medicine (Seventh Edition). Boston: Elsevier, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The rational use of drugs:report of the conference of experts*. Nairobi 1985 Jul 25-29. Geneva: WHO; 1987. Disponível em: <<https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17054e/>>. Acesso em: 20 out. 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The top 10 causes of death. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012. 2014. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acesso em: 20 out. 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pneumonia. 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>>. Acesso em: 20 out. 2019.

ZHANG; DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Bio-chemical and Genetic Aspects. Food Technology and Biotechnology. v. 46, n. 11, p. 11-21, 2008.

## ANEXOS

## ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

**Pesquisador:** JESSICA FERREIRA ROMERO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 20508519.4.0000.5684

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

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

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.681.335

## Apresentação do Projeto:

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

## Objetivo da Pesquisa:

## Objetivo primário:

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

## Objetivo secundário:

Endereço: Rua Socorro Gomes, 190

Bairro: Guajiru

CEP: 60.843-070

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3195-2787

Fax: (85)3195-2785

E-mail: cepagn@gmail.com

**ANEXO B – DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem**  
**Departamento de Farmácia**

**DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO**

Declaro conhecer o protocolo de pesquisa intitulado: **"PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE PNEUMONIA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ"** desenvolvido pela estudante *Clara Conrado Moura* sob orientação da Professora Dra. *Ângela Maria de Souza Ponciano* do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, estando ciente de seus objetivos e da metodologia que será desenvolvida.

Fortaleza, 19 de Agosto de 2019.

  
Dr. Alberto de Oliveira Júnior  
Diretor da Diretoria de Proventos  
em Saúde da Unimed Fortaleza.

**ANEXO C- TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO****TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, a Dr. Alberto de Oliveira Júnior, Diretor da Diretoria de Provimentos em Saúde da Unimed Fortaleza, após ter tomado conhecimento do protocolo de pesquisa referente ao projeto **"PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE PNEUMONIA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ"** que tem por objetivo realizar uma avaliação farmacoeconômica dos custos de tratamento com antimicrobianos utilizados em um hospital privado de Fortaleza, sob a perspectiva de uma operadora de saúde (OPS) de Fortaleza, CE. A Unimed Fortaleza, autoriza o acesso ao banco de dados de antimicrobianos do estado que se encontram sob sua total responsabilidade. Fica claro que o Dr. Alberto de Oliveira Júnior pode a qualquer momento retirar sua autorização e que fica ciente de que todas as informações são confidenciais e guardadas sob sigilo profissional. A consulta ao banco de dados sob guarda da Instituição onde ocorrerá a pesquisa se dará unicamente nas dependências desta.

Fortaleza, 19 de agosto de 2019.



Dr. Alberto de Oliveira Júnior

Diretor da Diretoria de Provimentos em Saúde da Unimed Fortaleza

**ANEXO D – TABELA COM O PERFIL DE COMORBIDADES MAIS PREVALENTES DOS PACIENTES INCLUIDOS NO ESTUDO**

| <b>CID</b>  | <b>Freq.</b> | <b>%</b> |
|---|--------------|----------|
| I10 - Hipertensão essencial (primária)  | 1583         | 27,00    |
| E11- Diabetes mellitus não-insulino-dependente  | 905          | 15,44    |
| I51 - Complicações de cardiopatias e doenças cardíacas mal definidas  | 599          | 10,22    |
| G30 - Doença de Alzheimer   | 536          | 9,14     |
| N17 - Insuficiência renal aguda   | 245          | 4,18     |
| I64 - Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico                                    | 236          | 4,03     |
| G20 - Doença de Parkinson   | 169          | 2,88     |
| J44 - Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas  | 169          | 2,88     |
| E03.9 - Hipotireoidismo não especificado  | 129          | 2,20     |
| J84 Outras doenças pulmonares intersticiais   | 122          | 2,08     |
| F03 - Demência não especificada   | 97           | 1,65     |
| J45 – Asma  | 78           | 1,33     |
| E66 – Obesidade   | 73           | 1,25     |
| Z72.0 Uso do tabaco   | 70           | 1,19     |
| D48 - Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido de outras localizações e de localizações não especificadas | 60           | 1,02     |
| F32 - Episódios depressivos   | 53           | 0,90     |
| I25 - Doença isquêmica crônica do coração   | 38           | 0,65     |
| I50. 0 Insuficiência cardíaca congestiva  | 34           | 0,58     |
| B20 - Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), resultando em doenças infecciosas e parasitárias          | 29           | 0,49     |
| F10 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool  | 28           | 0,48     |
| C61 Neoplasia maligna da próstata   | 24           | 0,41     |
| N18 - Insuficiência renal crônica   | 24           | 0,41     |
| C50. 9 Neoplasia maligna da mama, não especificada  | 23           | 0,39     |
| G80 - Paralisia cerebral  | 19           | 0,32     |
| C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões   | 19           | 0,32     |
| E78 Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias  | 19           | 0,32     |
| R56 - Convulsões, não classificadas em outra parte  | 18           | 0,31     |
| F20 Esquizofrenia   | 17           | 0,29     |
| D48 Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido de outras localizações e de localizações não especificadas   | 17           | 0,29     |
| M06. 9 Artrite reumatóide não especificada  | 16           | 0,27     |
| J47 – Bronquectasia   | 14           | 0,24     |
| C83. 3 Linfoma não-Hodgkin difuso, grandes células (difuso)   | 14           | 0,24     |
| C92 - Leucemia mielóide   | 12           | 0,20     |
| G40 – Epilepsia   | 12           | 0,20     |
| I49.9 - Arritmia cardíaca não especificada  | 11           | 0,19     |
| C44 - Outras neoplasias malignas da pele  | 11           | 0,19     |
| J43 - Enfisema  | 10           | 0,17     |

|  |   |      |
|--|---|------|
| G70 - Miastenia gravis e outros transtornos neuromusculares                            | 9 | 0,15 |
| M19 - Outras artroses  | 9 | 0,15 |
| M81 Osteoporose sem fratura patológica   | 9 | 0,15 |
| E05 - Tireotoxicose (hipertireoidismo)   | 8 | 0,14 |
| K72 - Insuficiência hepática não classificada em outra parte                           | 8 | 0,14 |
| H40 Glaucoma   | 8 | 0,14 |
| C90 Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos                              | 8 | 0,14 |
| B24 - Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada              | 7 | 0,12 |
| Q90 - Síndrome de Down   | 7 | 0,12 |
| K74. 6 Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas                        | 7 | 0,12 |
| I21. 9 Infarto agudo do miocárdio não especificado                                     | 7 | 0,12 |
| F31 - Transtorno afetivo bipolar   | 7 | 0,12 |
| G60.8 - Outras neuropatias hereditárias e idiopáticas                                  | 6 | 0,10 |
| N 31 - Disfunções neuromusculares da bexiga não classificados em outra parte           | 6 | 0,10 |
| Z95.0 - Presença de marca-passo cardíaco   | 6 | 0,10 |
| K21. 0 Doença de refluxo gastroesofágico com esofagite                                 | 6 | 0,10 |
| I26 - Embolia pulmonar   | 5 | 0,09 |
| D64. 9 Anemia não especificada   | 5 | 0,09 |
| C21. 8 Neoplasia maligna do reto, ânus e do canal anal com lesão invasiva              | 5 | 0,09 |
| F99 Transtorno mental não especificado em outra parte                                  | 5 | 0,09 |
| M32 - Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)  | 5 | 0,09 |
| K76 - Outras doenças do fígado   | 5 | 0,09 |
| C71 - Neoplasia maligna do encéfalo  | 4 | 0,07 |
| G93. 4 Encefalopatia não especificada  | 4 | 0,07 |
| Z94 - Órgãos e tecidos transplantados  | 4 | 0,07 |
| I72 - Outros aneurismas  | 4 | 0,07 |
| C67.8 Neoplasia maligna da bexiga com lesão invasiva                                   | 4 | 0,07 |
| I35. 0 Estenose (da valva) aórtica   | 4 | 0,07 |
| R54 – Senilidade   | 4 | 0,07 |
| G71. 0 Distrofia muscular  | 3 | 0,05 |
| A15 - Tuberculose respiratória, com confirmação bacteriológica e histológica           | 3 | 0,05 |
| C81 - Doença de Hodgkin  | 3 | 0,05 |
| E73 - Intolerância à lactose   | 3 | 0,05 |
| G47 - Distúrbios do sono   | 3 | 0,05 |
| G91 - Hidrocefalia   | 3 | 0,05 |
| K29. 7 Gastrite não especificada   | 3 | 0,05 |
| L93 - Lúpus eritematoso  | 3 | 0,05 |
| D68 Outros defeitos da coagulação  | 3 | 0,05 |
| G31 - Outras doenças degenerativas do sistema nervoso não classificadas em outra parte | 3 | 0,05 |
| C18 - Neoplasia maligna do cólon   | 3 | 0,05 |
| C16 - Neoplasia maligna do estômago  | 3 | 0,05 |
| H54 - Cegueira e visão subnormal   | 3 | 0,05 |



|  |   |      |
|--|---|------|
| K46. 9 Hérnia abdominal não especificada, sem obstrução ou gangrena  | 3 | 0,05 |
| B19 - Hepatite viral não especificada  | 3 | 0,05 |
| H83. 0 Labirintite   | 3 | 0,05 |
| F41.0 Transtorno de pânico (ansiedade paroxística episódica)   | 3 | 0,05 |
| D46.9 Síndrome mielodisplásica, não especificada   | 3 | 0,05 |
| C02.9 Neoplasia maligna da língua, não especificada  | 2 | 0,03 |
| C53 - Neoplasia maligna do colo do útero   | 2 | 0,03 |
| C56 - Neoplasia maligna do ovário  | 2 | 0,03 |
| C79 - Neoplasia maligna secundária de outras localizações  | 2 | 0,03 |
| D57.1 - Anemia falciforme sem crise  | 2 | 0,03 |
| E27 - Outros transtornos da glândula supra-renal   | 2 | 0,03 |
| F84.0 - Autismo infantil   | 2 | 0,03 |
| G12.2 Doença do neurônio motor   | 2 | 0,03 |
| J20. 9 Bronquite aguda não especificada  | 2 | 0,03 |
| K85 - Pancreatite aguda  | 2 | 0,03 |
| M31.3 Granulomatose de Wegener   | 2 | 0,03 |
| F50.0 Anorexia nervosa   | 2 | 0,03 |
| F41. 1 Ansiedade generalizada  | 2 | 0,03 |
| C22 - Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas  | 2 | 0,03 |
| C17 - Neoplasia maligna do intestino delgado   | 2 | 0,03 |
| C32 - Neoplasia maligna da laringe   | 2 | 0,03 |
| C73 Neoplasia maligna da glândula tireóide   | 2 | 0,03 |
| F05 - Delirium não induzido pelo álcool ou por outras substâncias psicoativas  | 2 | 0,03 |
| E44 - Desnutrição protéico-calórica de graus moderado e leve   | 2 | 0,03 |
| K57. 9 Doença diverticular do intestino, de localização não especificada, sem perfuração ou abscesso                           | 2 | 0,03 |
| G31.9 Doença degenerativa do sistema nervoso, não especificada   | 2 | 0,03 |
| M45 Espondilite anquilosante   | 2 | 0,03 |
| I35. 0 Estenose (da valva) aórtica   | 2 | 0,03 |
| I27 - Outras formas de doença cardíaca pulmonar  | 2 | 0,03 |
| E05.2 Tireotoxicose com bócio tóxico multinodular  | 1 | 0,02 |
| B00 - Infecções pelo vírus do herpes (herpes simples)  | 1 | 0,02 |
| B45 - Criptococose   | 1 | 0,02 |
| C62 - Neoplasia maligna dos testículos   | 1 | 0,02 |
| D35.2 - Neoplasia benigna da glândula hipófise (pituitária)  | 1 | 0,02 |
| D61 Outras anemias aplásticas  | 1 | 0,02 |
| E76.3 - Mucopolissacaridose não especificada   | 1 | 0,02 |
| F14.2 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína - síndrome de dependência                              | 1 | 0,02 |
| G11.1 Ataxia cerebelar de início precoce   | 1 | 0,02 |
| G12 - Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas  | 1 | 0,02 |
| G40. 0 Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal | 1 | 0,02 |
| G93.1- Lesão encefálica anóxica, não classificada em outra parte   | 1 | 0,02 |

|   |      |      |
|---|------|------|
| J30.4 Rinite alérgica não especificada  | 1    | 0,02 |
| K25 - Úlcera gástrica   | 1    | 0,02 |
| L94.0 Esclerodermia localizada (morféia)  | 1    | 0,02 |
| M36 - Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo em doenças classificadas em outra parte | 1    | 0,02 |
| N04 - Síndrome nefrótica  | 1    | 0,02 |
| Q02 - Microcefalia  | 1    | 0,02 |
| Z98.0 - Derivação intestinal ou anastomose intestinal                                 | 1    | 0,02 |
| I20. 9 Angina pectoris, não especificada  | 1    | 0,02 |
| N20 Calculose do rim e do ureter  | 1    | 0,02 |
| C15.9 Neoplasia maligna do esôfago, não especificado                                  | 1    | 0,02 |
| C25.9 Neoplasia maligna do pâncreas, não especificado                                 | 1    | 0,02 |
| C76.5 Neoplasia maligna do membro inferior  | 1    | 0,02 |
| I73. 9 Doenças vasculares periféricas não especificada                                | 1    | 0,02 |
| H90 - Perda de audição por transtorno de condução eou neuro-sensorial                 | 1    | 0,02 |
| G96 Outros transtornos do sistema nervoso central                                     | 1    | 0,02 |
| A90 Dengue (dengue clássico)  | 1    | 0,02 |
| G72 - Outras miopatias  | 1    | 0,02 |
| K50 - Doença de Crohn (enterite regional)   | 1    | 0,02 |
| I73. 9 Doenças vasculares periféricas não especificada                                | 1    | 0,02 |
| M88 Doença de Paget do osso (osteíte deformante)                                      | 1    | 0,02 |
| I73 - Outras doenças vasculares periféricas   | 1    | 0,02 |
| J81 Edema pulmonar, não especificado de outra forma                                   | 1    | 0,02 |
| G12 Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas                                   | 1    | 0,02 |
| Z98.0 Derivação intestinal ou anastomose intestinal                                   | 1    | 0,02 |
| G35 Esclerose múltipla  | 1    | 0,02 |
| K76. 0 Degeneração gordurosa do fígado não classificada em outra parte                | 1    | 0,02 |
| G81.0 Hemiplegia flácida  | 1    | 0,02 |
| E87. 1 Hiposmolaridade e hiponatremia   | 1    | 0,02 |
| I87. 2 Insuficiência venosa (crônica) (periférica)                                    | 1    | 0,02 |
| G50.0 Nevralgia do trigêmeo   | 1    | 0,02 |
| B69 - Cisticercose  | 1    | 0,02 |
| H66 Otitite média supurativa e as não especificadas                                   | 1    | 0,02 |
| J90 Derrame pleural não classificado em outra parte                                   | 1    | 0,02 |
| L40 - Psoríase  | 1    | 0,02 |
| M79. 0 Reumatismo não especificado  | 1    | 0,02 |
| D86.2 Sarcoidose do pulmão com sarcoidose dos gânglios linfáticos                     | 1    | 0,02 |
| K22.6 - Síndrome de Mallory-Weiss   | 1    | 0,02 |
| J01 - Sinusite aguda  | 1    | 0,02 |
| F42 - Transtorno obsessivo-compulsivo   | 1    | 0,02 |
| P91.6 Encefalopatia hipóxico-isquêmica do recém-nascido                               | 1    | 0,02 |
| Total   | 5862 | 100  |