



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

KEINE MONTEIRO CASTRO

**GESTÃO DE ANTIMICROBIANOS PELO PROGRAMA *STEWARDSHIP* EM UM HOSPITAL
PÚBLICO DE ENSINO: ANÁLISE DA IMPLANTAÇÃO**

FORTALEZA

2019

KEINE MONTEIRO CASTRO

GESTÃO DE ANTIMICROBIANOS PELO PROGRAMA *STEWARDSHIP* EM UM HOSPITAL
PÚBLICO DE ENSINO: ANÁLISE DA IMPLANTAÇÃO

Dissertação de mestrado da Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará. Área de concentração: Farmácia clínica e vigilância sanitária.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Marta Maria de França Fonteles.

FORTALEZA - CE

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)

M777g Monteiro Castro, Keine.
Gestão de antimicrobianos pelo programa stewardship em um hospital público de ensino : Análise da implantação / Keine Monteiro Castro. – 2019.
73 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2019.

Orientação: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles .

Coorientação: Profa. Dra. Angela Maria de Souza Ponciano.

1. Antimicrobial Stewardship. 2. Resistência antimicrobiana. 3. Hemocultura. I. Título.

CDD 615

KEINE MONTEIRO CASTRO

GESTÃO DE ANTIMICROBIANOS PELO PROGRAMA *STEWARDSHIP* EM UM HOSPITAL
PUBLICO DE ENSINO: ANÁLISE DA IMPLANTAÇÃO

Dissertação apresentada ao Mestrado em
Ciência Farmacêuticas da Universidade
Federal do Ceará, como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas. Área de
concentração: Farmácia clínica e vigilância
sanitária.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Marta Maria de França Fonteles (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Angela Maria de Souza Ponciano
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues Hospital
Universitário Walter Cantídio (HUWC)

Dedico este trabalho a Jesus Cristo, pois ele está vivo e sem ele nada disso seria possível. Também dedico ao meu esposo Paulo Igor, meu grande amor, companheiro inseparável, pois somos um. Por fim, aos meus pais Luiz Gonzaga e Heliane, aos meus irmãos, a toda a equipe e a todos os usuários do Hospital Universitário Walter Cantídio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me mostrado esse trabalho,

Ao meu esposo, Paulo Igor, pela paciência, incentivo e amor.

À minha mãe e amiga, Antônia Heliane Monteiro Castro,

Ao meu pai e grande amigo, Luiz Gonzaga de Castro, meu exemplo de honestidade.

Aos meus amados irmãos Leiliane, Tarcio, Charles, Jairo e Neudson, companheiros de vida.

Às minhas amigas Talita Almeida, Cynthia Djane e Juliana Bonfim, por fazerem parte da minha história.

Às minhas amigas e irmãs em Cristo do meu grupo de relacionamento por todas as orações e palavras de ânimo, que muito me ajudaram a prosseguir.

À minha orientadora Professora Dra. Marta Maria de França Fonteles, pelo apoio e esforço dedicado para a conclusão deste trabalho.

À banca examinadora pelo tempo e contribuições fundamentais para melhoria deste trabalho.

Ao meu preceptor da residência, mestre e amigo Alcantara Neto por toda sua ajuda desde o início para que esse trabalho se tornasse possível.

Ao meu mentor de profissão Dr. Henry Pablo Lopes Campos e Reis, por toda inspiração e ensinamentos.

À toda a equipe do serviço de farmácia do Hospital Universitário Walter Cantídio, por todo auxílio durante minha pesquisa.

Ao Hospital Universitário Walter Cantídio, campo desta pesquisa, por propiciar meios para que este estudo fosse possível.

Aos meus amigos da residência que me ajudaram durante a coleta de dados e estiveram presentes nessa jornada.

À Universidade Federal do Ceará, principalmente ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, por todos os recursos fornecidos a minha formação acadêmica.

RESUMO

Uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso racional de medicamentos está relacionada à utilização de antimicrobianos, os quais tiveram um padrão de consumo irracional ao longo dos anos, promovendo a seleção de microrganismos multirresistentes e o surgimento de eventos adversos a medicamentos. No ambiente hospitalar, as infecções associadas aos cuidados de saúde têm sido consideradas um dos mais importantes problemas de saúde pública e um dos eventos adversos mais frequentes. Apesar de no Brasil existirem políticas de controle das infecções hospitalares, estas ainda são mal articuladas e não estão alicerçadas em um modelo interdisciplinar de gestão clínica. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da implantação do Programa *Stewardship* em um hospital de ensino no Nordeste do Brasil. O estudo foi descritivo, retrospectivo e de base documental com dados de fevereiro de 2017 a janeiro de 2018. Os resultados mostram 447 pacientes em uso de antimicrobianos de reserva (necessitam de preenchimento de formulário de solicitação) ou estratégico (passíveis de otimização como a terapia sequencial oral) sendo 239 (53,47%) do sexo masculino com média de idade de 55,78 anos (DP \pm 16,20) e com média de permanência hospitalar de 27 dias. A maioria dos pacientes era de cuidados intensivos. Foram monitorados 1165 antimicrobianos, destes 965 (82,83%) eram de reserva terapêutica e 200 (17,17%) estratégicos. Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para estimar a curva de sobrevivência e para verificar se houve diferença estatística foram realizados os testes Mantel-Cox e Breslow, os quais evidenciaram diferença estatística na sobrevida dos pacientes no final da implantação do programa ($p = 0,004$ e $0,021$, respectivamente). A estratégia do programa mais recomendada foi otimização da dose, seguida da estratégia finalização de tratamento com taxas de aceitação de 95% e 98%, respectivamente. Realizando a soma do custo evitado com as estratégias redução de tempo de tratamento e terapia sequencial oral, obteve-se uma economia de R\$ 68.589,13 em um ano de implantação do programa *Stewardship*. Dos casos em que foi solicitado o exame de cultura, em 73,72% não houve o crescimento de microrganismos (culturas negativas). Foi observado que de um total de 425 isolados nos exames de cultura de microrganismos, 87 (20,47 %) apresentaram perfil microbiológico KPC. O microrganismo com perfil KPC mais encontrado foi a *Klebsiella pneumoniae*, representando 41,37% dos isolados. A porcentagem de óbitos foi maior nos pacientes com hemocultura positiva, com 42,9%, quando comparado aos que tiveram hemocultura negativa, com 24,8%. **Palavras-chave:** Resistência antimicrobiana, *Antimicrobial Stewardship*, Hemocultura.

ABSTRACT

One of the main global concerns regarding the rational use of medicines is related to the use of antimicrobials, which have had an irrational consumption pattern over the years, promoting the selection of multi-resistant microorganisms and the emergence of adverse events to medicines. In the hospital environment, infections associated with healthcare have been considered one of the most important public health problems and one of the most frequent adverse events. Although there are policies to control hospital infections in Brazil, they are still poorly articulated and are not based on an interdisciplinary model of clinical management. Therefore, the objective of this work was to evaluate the impact of the implementation of the Stewardship Program in a teaching hospital in Northeastern Brazil. The study was descriptive, retrospective and based on documents with data from February 2017 to January 2018. The results show 447 patients using reserve antimicrobials (need to fill out the application form) or strategic (subject to optimization such as therapy sequential oral) with 239 (53.47%) male with a mean age of 55.78 years ($SD \pm 16.20$) and with a mean hospital stay of 27 days. Most patients were in intensive care. 1165 antimicrobials were monitored, of which 965 (82.83%) were of therapeutic reserve and 200 (17.17%) were strategic. The Kaplan-Meier method was used to estimate the survival curve and to verify if there was a statistical difference, the Mantel-Cox and Breslow tests were performed, which showed a statistical difference in the patients' survival at the end of the program implementation ($p = 0.004$ and 0.021 , respectively). The most recommended program strategy was dose optimization, followed by the completion of treatment strategy with acceptance rates of 95% and 98%, respectively. Saving the sum of avoided costs with the strategies for reducing treatment time and sequential oral therapy, savings of R \$ 68,589.13 were obtained in one year of implementation of the Stewardship program. Of the cases in which the culture test was requested, in 73.72% there was no growth of microorganisms (negative cultures). It was observed that out of a total of 425 isolates in the culture tests of microorganisms, 87 (20.47%) presented KPC microbiological profile. The microorganism with the most common KPC profile was *Klebsiella pneumoniae*, representing 41.37% of the isolates. The percentage of deaths was higher in patients with positive blood culture, with 42.9%, when compared to those who had negative blood culture, with 24.8%.

Keyword: Antimicrobial resistance, Antimicrobial stewardship, Blood culture.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descrição das estratégias de otimização do uso de antimicrobianos escolhidas durante a implantação do Programa <i>Stewardship</i> na instituição.....	29
Quadro 2 – Subgrupos dos antimicrobianos segundo a classificação ATC, versão 2017....	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Comparativo entre a taxa de mortalidade e a média entre o primeiro e o segundo período da implantação do programa.....	41
Gráfico 2 – Curva de sobrevivência entre o primeiro (antes de 31/07/17) e o segundo período (após 01/08/17) da implantação do Programa <i>Stewardship</i>	43
Gráfico 3 – Número de prescrições de antimicrobianos de reserva terapêutica no período de um ano da implantação do Programa <i>Stewardship</i> na instituição do estudo.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a especialidade medica as quais estavam sendo acompanhados no periodo do estudo.....	37
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes de acordo as morbidades mais encontradas.....	38
Tabela 3 – Descrição do número de óbitos e taxa de mortalidade durante o primeiro e o segundo período da implantação do Programa <i>Stewardship</i>	40
Tabela 4 – Descrição dos pacientes quanto ao óbito e não óbito comparando o primeiro e o segundo período do Programa.....	42
Tabela 5 – Média e mediana do tempo de sobrevivência dos pacientes entre o primeiro e segundo período da implantação.....	42
Tabela 6 – Resultado de igualdade entre as curvas de sobrevivência.....	43
Tabela 7 – Distribuição de antimicrobianos prescritos com suas respectivas médias de dias de utilização por paciente.....	45
Tabela 8 – Distribuição dos principais problemas de saúde encontrados pelos pacientes, para os quais foram prescritos antimicrobianos.....	47
Tabela 9 – Categorização das especialidades medica com as principais indicações clinicas para as quais os antimicrobianos de reserva terapêutica foram prescritos.....	48
Tabela 10 – Distribuição do número de óbitos entre os dois grupos com base nos dias de utilização de antimicrobianos.....	50
Tabela 11 – Categorização das estratégias do Programa <i>Stewardship</i> , mostrando as mais recomendadas ao medico assistente e as respectivas taxas de aceitação.....	51
Tabela 12 – Distribuição do desfecho clínico óbito entre os pacientes que receberam a estratégia descalanamento e os pacientes que não receberam a mesma estratégia.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 13 – Análise de custo- minimização com a estratégia redução de tempo de tratamento categorizada como custo evitado com antimicrobiano e dias de utilização relacionados, incluindo custo evitado total.....	55
Tabela 14 – Estratégia terapia sequencial oral categorizada como valor de tratamento previsto e valor de tratamento realizado, incluindo custo evitado total.....	56
Tabela 15 – Frequência das principais culturas de microrganismos realizadas durante o estudo.....	57
Tabela 16 – Frequência das estratégias <i>Stewardship</i> realizadas para os antimicrobianos que estavam em desacordo com o resultado do teste de sensibilidade antimicrobiana.....	59
Tabela 17 – Categorização dos microrganismos isolados que apresentaram perfil KPC nos testes de sensibilidade antimicrobiana realizados.....	60
Tabela 18 – Distribuição de bactérias com perfil microbiológico KPC entre os pacientes que passaram por internação prévia e os pacientes que não passaram por outra internação.....	61
Tabela 19 – Distribuição de bactérias com perfil microbiológico KPC entre o grupo que utilizou antimicrobiano e o grupo que não utilizou antimicrobiano previamente a internação no período do estudo.....	61
Tabela 20 – Distribuição do número de óbitos segundo o resultado do TSA para microrganismos com perfil microbiológico KPC.....	62
Tabela 21 – Distribuição do número de óbitos segundo o resultado do exame microbiológico hemocultura.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM	Antimicrobianos
ATC	Anatômico terapêutico-química
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Doenças
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças
ESBL	<i>Enterobacteriaceae</i> produtora de β -lactamase de espectro estendido
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IACS	Infecções associadas aos cuidados de saúde
IC	Intervalo de confiança
IDSA	Sociedade de Doenças Infecciosas da América
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de carbapenemase
MM	Microrganismos multirresistentes
MS	Ministério da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIDS	Sociedade de Doenças Infecciosas Pediátricas
PCA	Programas de Controle de Antimicrobianos
PS	Programa <i>Stewardship</i>
SHEA	Sociedade para Epidemiologia da Saúde da América
SAPG	Grupo de Prescrição Antimicrobiana Escocesa
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Uso racional de antimicrobianos	14
1.2. Multirresistência antimicrobiana.....	16
1.3. Infecções associadas aos cuidados de saúde e o Controle de infecção hospitalar	18
1.4. Programas de controle de antimicrobianos	19
1.5. Programa Stewardship	20
1.6. Atuações do farmacêutico clínico no Controle de Infecção Hospitalar e no Programa de gestão de antimicrobianos.....	22
2. JUSTIFICATIVA.....	24
3. OBJETIVOS	25
3.1. Objetivo Geral.....	25
3.2. Objetivos específicos	25
4. MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1. Desenho do estudo.....	26
4.2. Local do estudo	26
4.3. População do estudo	27
4.4. Critérios de inclusão e exclusão	27
4.5. Instrumentos de Coleta de dados.....	27
4.6. Coleta de dados	28
4.7. Plano de Análise	35
4.8. Aspectos Éticos	36
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1. Aspectos demográficos e clínicos	37
5.2. Utilização dos antimicrobianos	44
5.3. Estratégias do Programa Stewardship	50
5.4. Análise farmacoeconômica de custo-minimização a partir das estratégias <i>Stewardship</i> : Reduzir tempo de tratamento e Terapia sequencial oral.....	53
5.5. Solicitações de culturas de microrganismos e os microrganismos multirresistentes	57
6. CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS.....	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. Uso racional de antimicrobianos

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o uso racional de medicamentos como a administração de fármacos apropriados ao paciente conforme suas necessidades clínicas, em doses adequadas às suas características individuais, por um período de tempo adequado e com menor custo para o paciente e para a comunidade (OMS, 2002). Para estimular o uso racional, são recomendados a seleção de medicamentos, os programas educativos, o monitoramento efetivo, as diretrizes padronizadas e os mecanismos para assegurar a disponibilidade de medicamentos de qualidade (WHO, 2000).

Uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso racional de medicamentos está relacionada à utilização de antimicrobianos (ATM), pois o desenvolvimento desses fármacos revolucionou a medicina, uma vez que passaram a ser bastante utilizados nos tratamentos terapêuticos, salvando inúmeras vidas. Diante do alto consumo, ocorreram melhorias na produção dos antimicrobianos o que proporcionou redução nos custos, tornando-os mais acessíveis, porém levando a um padrão de consumo irracional. (CASTRO et al., 2002; DAVIES; DAVIES, 2010). Nesse contexto, começaram a surgir e a tornarem-se mais frequentes um quantitativo elevado de prescrições de antimicrobianos em doses incorretas ou para indicações das quais estes fármacos não eram recomendados (SLAMA, 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Estudos mostram prescrições de antimicrobianos para infecções do trato respiratório superior, os quais possuem os vírus, como a influenza, como o principal agente infectante, além da crescente utilização de antimicrobianos novos e de amplo espectro que, no entanto, não oferecem resultados mais efetivos (GOOSSENS et al., 2005; BRAYKOV et al., 2014).

Sabe-se que em torno de 50% do uso de antimicrobianos ocorre de forma inadequada, tanto para uso profilático quanto para uso terapêutico e isso ocorre por meio de subdoses, doses acima do preconizado, duração de tratamento prolongada, indicação de uso para febre de origem desconhecida e sem diagnóstico definido, como também tratamentos para infecções virais (CARNEIRO et al., 2011; FRANCO et al., 2015). Outro ponto sobre o uso irracional dessa classe de medicamentos é o impacto negativo sobre a pressão seletiva de populações microbianas, pois promove a seleção de microrganismos resistentes e o

surgimento de eventos adversos a nível individual, como reações de hipersensibilidade e infecções por *Clostridium difficile*. Vale salientar que o impacto não é apenas sobre o indivíduo, mas ocorre também sobre o ecossistema do qual ele faz parte (LLOR; BJERRUM, 2014).

No ambiente hospitalar, o uso racional de antimicrobianos é fundamental para a diminuição das taxas de resistência antimicrobiana, das morbidades e dos custos para a instituição, pois esses medicamentos têm sido utilizados de forma excessiva, favorecendo a seleção de microrganismos multirresistentes (MM), os quais são considerados principais causas de infecções nosocomiais e de aumento dos índices de morbidade e de mortalidade (THEURETZBACHER, 2012). Um estudo de utilização de antimicrobianos em pacientes internados realizado por Fridkin et al. (2014), demonstrou que a prescrição de antimicrobianos em hospital é comum, ou seja, os pacientes estão sendo expostos a antimicrobianos, e frequentemente de forma inadequada, pois ocorre sem seguimento e avaliação correta. Assim como Werner et al. (2011) que evidenciaram em seu estudo 39% dos tratamentos com fluoroquinolonas tiveram durações mais longas do que o recomendado, e ainda que esses antimicrobianos foram prescritos para tratar doenças que não eram causadas por um agente bacteriano.

O uso racional de antimicrobianos deve ser trabalhado pela equipe de controle de infecção hospitalar e pela farmácia hospitalar (AMIB-ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA, 2009). Ao longo dos anos, algumas regulamentações sobre o uso de antimicrobianos vêm sendo alinhadas no Brasil. Em 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 446 que dispõe sobre o controle desses medicamentos, e que foi posteriormente revogada pela RDC nº 20/2011, atualmente em vigor. Esta RDC refere-se ao controle da prescrição e da dispensação dos antimicrobianos (BRASIL, 2011). Em 2018, o Ministério da Saúde (MS) publicou o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022 (PAN-BR) que tem como quarto objetivo estratégico a otimização do uso de antimicrobianos na saúde humana e animal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Apesar de existirem legislações e regulamentações que forneçam os parâmetros para o controle do uso dos antimicrobianos, os órgãos fiscalizadores ainda têm atuado de forma parcial em sua função. Diante disso, são necessárias medidas de controle e de monitorização do uso de antimicrobianos a fim de promover o uso racional e seguro. Essas

medidas podem ser colocadas em prática por meio de uma abordagem interdisciplinar, eficiente e capaz de provocar reduções no uso desnecessário e, desta forma, diminuir a resistência bacteriana e os custos no tratamento hospitalar (BARLAM et al., 2016).

1.2. Multirresistência antimicrobiana

O Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) define a resistência antimicrobiana como a capacidade de um microrganismo resistir à ação de um agente antimicrobiano, ocorrendo assim uma adaptação do microrganismo (por exemplo, uma bactéria, um vírus ou um parasita) ao ambiente. A resistência antimicrobiana resulta na redução ou eliminação da eficácia do agente antimicrobiano para prevenir ou curar uma infecção devido a este microrganismo. Isto se dá quando algumas bactérias que são normalmente suscetíveis a antibióticos se tornam resistentes como resultado da adaptação através de mudança genética, que é compreendida como resistência adquirida. Nesses casos, as bactérias resistentes sobrevivem mesmo quando desafiadas pelo antibiótico, continuando a crescer e se multiplicar (ECDC, 2008).

Apesar da resistência antimicrobiana se tratar de um fenômeno natural, sua propagação está diretamente relacionada a diversos fatores, como uso indevido de antimicrobianos, programas de controle de infecção e de gerenciamento da terapia inadequados ou inexistentes, fármacos de má qualidade, vigilância e regulamentação inadequadas ou insuficientes (WHO, 2015). O surgimento e a disseminação de bactérias patogênicas resistentes coloca em risco a capacidade de tratamento de infecções comuns, que ocorrem tanto na comunidade quanto em ambientes hospitalares, tal situação está se tornando um grave problema de saúde pública (BARRETT, 2005; FERNANDES, 2006; HOGBERG; HEDDINI, 2010). Além disso, a pressão seletiva que o uso indiscriminado dos antimicrobianos promoveu sobre os microrganismos tem sido principal fator de surgimento de reações adversas, levando a implicações não apenas para pacientes infectados como também para as unidades de saúde e para a população (CHAVADA et al., 2018).

Um problema mais preocupante é quando surge a resistência multidroga, que corresponde à resistência de um microrganismo a múltiplos antimicrobianos. Trata-se de uma questão relevante para todos os microrganismos, incluindo bactérias responsáveis por infecções associadas aos cuidados de saúde, microrganismos responsáveis por infecções transmitidas por alimentos e por água, como tuberculose e microrganismos responsáveis por doenças sexualmente transmissíveis. O grande desafio com relação aos microrganismos

multirresistentes está no número limitado de opções terapêuticas para pacientes infectados por esses microrganismos (ECDC, 2008).

Diante disso, a Organização Mundial da Saúde publicou sua primeira lista de “agentes patogênicos prioritários” resistentes aos antimicrobianos. Essa lista contém um catálogo de 12 famílias de bactérias que representam a maior ameaça para a saúde humana e foi elaborada como uma tentativa de orientar e promover a pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos. A Organização Mundial da Saúde listou os microrganismos patogênicos *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos e Enterobacteriaceae resistente aos carbapenêmicos, produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) como prioridade crítica, sendo categorizados dessa forma devido a capacidade que esses microrganismos possuem de causar infecções graves e frequentemente mortais, como por exemplo, infecções da corrente sanguínea e pneumonias (OPAS, 2017).

O cenário mundial da multirresistência torna-se cada vez mais desfavorável, haja vista que na União Europeia infecções por microrganismos multirresistentes causam aproximadamente 25.000 mortes por ano. Nos Estados Unidos, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estima aproximadamente 2 milhões de pessoas infectadas em hospitais anualmente, o que resulta em 90.000 mortes por infecção devido a microrganismos multirresistentes (OMS, 2012). Consoante a isso, no Brasil, um estudo identificou um padrão relevante sobre multirresistência, em que infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina apresentaram uma prevalência de até 60% dos isolados, como também a *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos e a *Escherichia coli* produtoras de β -lactamase de espectro estendido apresentaram em torno de 40% a 50% e 10% a 18% dos isolados, respectivamente (ROSSI, 2011).

O relatório mundial sobre o impacto da multirresistência antimicrobiana demonstrou que em 2050, haveria a morte de mais de 10 milhões de pessoas a cada ano, com um custo de 100 trilhões de dólares por ano devido a infecções por microrganismos multirresistentes, superando as doenças cardiovasculares e o câncer. Somado a isso, o relatório concluiu que o aumento da multirresistência afetará a força de trabalho através da mortalidade e morbidade em todo o mundo, repercutindo de forma negativa no crescimento econômico global, estimando uma produção entre 2% e 3,5% menor em 2050, caso a multirresistência continue com o nível de crescimento atual (O’NEILL, 2014).

A escassez de novos antimicrobianos torna ainda mais urgente medidas para evitar uma crise global na área da saúde, uma vez que a multirresistência antimicrobiana repercute diretamente no esgotamento terapêutico, onde as opções no mercado farmacêutico atual e na pesquisa tornaram-se praticamente inexistentes, quando comparadas ao crescimento exponencial da resistência (IDSA, 2010; BOUCHER, 2013). Existe o risco de muitas doenças infecciosas tornarem-se incontroláveis, e, atualmente, mais de 70 % das bactérias são resistentes a um antimicrobiano (FDA, 2011).

Nesse contexto, mudanças individuais em unidades de saúde devem envolver estruturas organizacionais, recursos humanos, diretrizes, protocolos e práticas de monitoramento e avaliação, infraestrutura e envolvimento com serviços públicos de saúde. A obtenção de informações sobre o consumo de antimicrobianos, sobre o surgimento e a disseminação de cepas multirresistentes são ferramentas essenciais na orientação de políticas públicas e na avaliação de ações que objetivam promover o uso adequado de antimicrobianos (OMS, 2012).

1.3. Infecções associadas aos cuidados de saúde e o Controle de infecção hospitalar

As infecções associadas aos cuidados de saúde podem ser definidas como uma infecção resultante da ação de um agente infeccioso ou da sua toxina detectada durante ou após o internamento hospitalar, quando são excluídas infecções preexistentes (SYDNOR; PERL, 2011). Essas infecções, além de prolongarem a permanência de um paciente no hospital em pelo menos quatro dias e aumentarem os gastos relacionados a procedimentos diagnósticos e terapêuticos, têm sido consideradas um dos mais importantes problemas de saúde pública ao longo dos séculos e um dos eventos adversos mais frequentes no processo de assistência aos usuários dos Sistemas de Saúde, público ou privado, afetando diretamente a segurança do paciente (ROCHA; 2010; OLIVEIRA; PAULA, 2013).

No Brasil, a preocupação em manter o controle das infecções hospitalares surgiu na década de 1960, quando em 1963 no Hospital Ernesto Dornelles em Porto Alegre-RS, iniciou-se a implantação da primeira Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) brasileira. Nos anos seguintes, foi criado e publicado pelo Ministério da Saúde, o Manual de Controle de Infecção Hospitalar (ROCHA et al., 2010).

Em 1982, o controle de infecção hospitalar foi regulamentado pelo Ministério da Saúde mediante a criação do Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar, tendo controle mais rigoroso a partir do fato ocorrido com o então presidente da república Tancredo

Neves, que foi submetido a sete cirurgias e cuja morte teve como um dos principais motivos uma grave infecção associada aos cuidados de saúde. Com a finalidade de apoiar esse programa, foi promulgada a Lei Federal 9.431, de 6 de janeiro de 1997, obrigando todos os hospitais brasileiros a constituírem uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Estas comissões seriam representadas por médicos, enfermeiros, administradores entre outros, os quais criariam um conjunto de ações a serem seguidas para reduzir ao máximo possível a incidência e a gravidade das infecções associadas aos cuidados de saúde (ANVISA, 2009).

Contudo, a formalização de políticas não garante o seu efetivo cumprimento, pois as políticas institucionais ainda são mal articuladas e não estão alicerçadas em um modelo interdisciplinar de gestão clínica. Além disso, há uma direta relação entre a resistência antimicrobiana e a ineficiência de Programas de Controle de Antimicrobianos (PCA), quando estes não atuam como um time interdisciplinar no âmbito hospitalar, com implantação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, Auditorias prospectivas e Consultorias especializadas em antimicrobianos (MOTA, 2010).

1.4. Programas de controle de antimicrobianos

Os Programas de Controle de Antimicrobianos (PCA) podem ser definidos como qualquer ação destinada a racionalizar o uso de antimicrobianos, variando de simples avaliações de consumo global a complexos processos com assessoria de infectologistas, padronização de condutas e medidas intervencionistas de controle (SILVA, 2008).

Os programas de controle podem variar conforme o contexto em que se inserem, incluindo denominações como: política de antimicrobianos, programa de gerenciamento, programa de uso racional de antimicrobianos e alguns outros termos utilizados. Geralmente, se refere a um programa de mudanças no uso direto de antimicrobianos empregando estratégias individuais ou coletivas (SANTOS FILHO, 2009; FISHMAN, 2012, p.322).

O gerenciamento do uso de antimicrobianos objetiva garantir o efeito farmacoterapêutico máximo, reduzir a ocorrência de eventos adversos nos pacientes, prevenir a seleção e a disseminação de microrganismos resistentes e diminuir os custos da assistência (ANVISA, 2017).

1.5. Programa Stewardship

O Programa *Stewardship* foi definido pelo consenso da Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA), da Sociedade para Epidemiologia da Saúde da América (SHEA) e da Sociedade de Doenças Infecciosas Pediátricas (PIDS) como “intervenções coordenadas destinadas a melhorar e mensurar o uso apropriado de agentes antimicrobianos, promovendo a seleção do regime farmacológico ideal, incluindo dosagem, duração da terapia e via de administração” (FISHMAN, 2012).

Dale Gerding definiu, em 2001, o termo “*Antimicrobial Stewardship Program*”, que pode também ser entendido como ações sinérgicas resultantes do esforço interdisciplinar na utilização otimizada dos antimicrobianos através de estratégias pré-estabelecidas, levando a resultados mensuráveis em termos clínicos, ecológicos e econômicos (COOK; GOOCH, 2015).

Trata-se de um programa de gestão clínica de antimicrobianos que engloba intervenções destinadas a promover a adequada prescrição dos antimicrobianos, das quais se pode destacar: auditoria prospectiva com sugestão e feedback, protocolo de restrição de dispensação, gestão do tempo de tratamento, descalonamento, escalonamento, switch therapy (terapia sequencial oral), educação permanente com campanhas educativas temáticas (DELLIT et al., 2007).

Os benefícios do Programa *Stewardship* incluem melhores desfechos clínicos para os pacientes; redução de eventos adversos, como infecção por *Clostridium difficile*; melhora nas taxas de uso direcionado pelos testes de suscetibilidade a antimicrobianos e otimização da utilização de recursos durante todo o atendimento dos pacientes (BARLAM et al., 2016). Nesse sentido, pode-se citar o exemplo de que após a criação do programa escocês de gestão antimicrobiana que é coordenado por um Grupo de Prescrição Antimicrobiana Escocesa (SAPG), um fórum clínico multidisciplinar, foi demonstrada uma redução na taxa nacional de infecção por *Clostridium difficile* de 1,5 para 0,32 casos por 1000 dias de leito ocupado, além de uma redução no número total de prescrições de antimicrobianos, incluindo cefalosporinas, amoxicilina + clavulanato e fluoroquinolonas (CAIRNS et al., 2015)

Esse programa de gestão clínica pode ser implementado de forma eficaz em uma ampla variedade de hospitais e o sucesso depende de uma liderança definida e de uma abordagem multidisciplinar coordenada (YAN et al., 2012). O apoio financeiro das instituições de saúde aumenta muito a capacidade e o impacto do Programa *Stewardship*, uma

vez que o programa se paga após ser implantado, tanto por meio de economias em gastos com antimicrobianos quanto em custos indiretos (DAVEY et al., 2013).

A avaliação e o registro dos resultados obtidos são fundamentais para identificar oportunidades de melhorias e avaliar o impacto das estratégias utilizadas. Essa avaliação pode envolver os processos, para analisar se as políticas e diretrizes estão sendo seguidas e os resultados, para checar se as intervenções melhoraram os desfechos dos pacientes. Nas intervenções que fornecem *feedback* aos clínicos, também é importante documentar as intervenções e rastrear as respostas ao feedback (por exemplo, a aceitação)(CDC, 2014).

Nesse sentido, desenvolver no profissional médico, por meio da educação continuada através de auditorias prospectivas com *feedback*, a consciência sobre custos hospitalares e custos com medicamentos pode permitir que esses profissionais ampliem o conhecimento sobre os custos hospitalares e com antimicrobianos, bem como pode capacitá-los a analisar os dados de utilização de antimicrobianos, permitindo então que os serviços hospitalares alcancem uma assistência de alta qualidade (GOLDSTEIN et al., 2016).

Consoante a isso, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) propôs um tempo limite para reavaliação das prescrições de antimicrobianos em hospitais, no qual após 48 ou 72 horas toda terapia empírica deve ser reavaliada e as adequações devem ser realizadas. Seguindo essa orientação, a auditoria prospectiva tem o papel de revisar os padrões de prescrição e registrar possíveis discrepâncias dos protocolos institucionais, como por exemplo, múltiplos antimicrobianos de amplo espectro ou duração de tratamento excessiva.

A comunicação em tempo hábil para a equipe de cuidado dos pacientes, por meio de recomendações do programa baseadas em evidências (dados clínicos e laboratoriais dos pacientes) pode promover mudanças nas prescrições, e ainda, quando não é possível realizar essa mudança, permite justificar o motivo da não aceitação da recomendação (GOLDSTEIN et al., 2016). Segundo uma revisão Cochrane sobre intervenções que melhoram a prática de prescrição de antimicrobianos, as intervenções persuasivas, ou seja, que promovem educação continuada foram mais eficazes do que intervenções restritivas, demonstrando redução no uso de antimicrobianos de amplo espectro (CAIRNS et al., 2016).

Programas *Stewardship* já são praticados em Hospitais do mundo inteiro, principalmente em países desenvolvidos, incorporados às políticas de qualidade assistencial e de segurança do paciente. Pesquisas em diferentes locais mostram impacto positivo da implantação do programa *Stewardship* em relação a taxas de tempo de internação, de

mortalidade, de consumo de antimicrobianos e de custos (LIEW et al., 2015). Pode-se citar um programa de gestão de antimicrobianos que foi implementado no hospital Alfred Health, na Austrália, que incluiu cerca de 1000 leitos hospitalares em três campi, com um comitê composto por farmacêuticos, infectologistas, microbiologista e grupos importantes de prescritores, como medicina respiratória, medicina de emergência, terapia intensiva e cirurgia. Esse comitê supervisionou as políticas relacionadas ao uso de antimicrobianos e a resistência antimicrobiana, incluindo o desenvolvimento de diretrizes locais de prescrição e monitoramento e avaliação do programa (CAIRNS et al., 2015).

No Brasil, a aplicação desse tipo de gestão de antimicrobianos ainda é pontual, com poucas experiências no Sistema Único de Saúde. As implementações restringem-se, em sua maioria, ao nível da pesquisa e a instituições de saúde dos grandes centros. No entanto, tem-se, por exemplo, uma experiência na iniciativa privada de uma operadora de Planos de Saúde em Fortaleza-Ceará com prática consolidada do Programa *Stewardship* como Serviço, com publicações na literatura de resultados robustos do ponto de vista da otimização da farmacoterapia antimicrobiana, da atuação interdisciplinar e da minimização de custos (REIS et al., 2014).

1.6. Atuações do farmacêutico clínico no Controle de Infecção Hospitalar e no Programa de gestão de antimicrobianos

Conforme a resolução nº 300/97 do Conselho Federal de Farmácia, o farmacêutico deve manter-se membro permanente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, exercendo as funções de sua competência (CFF, 1997). A portaria nº 2.616 de 1998(4) estabelece competências da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar em que o farmacêutico possui participação importante, como: na promoção do uso racional de antimicrobianos, germicidas e matérias médico-hospitalares; definir, em conjunto com a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), políticas de utilização de antimicrobianos, germicidas e artigos médico hospitalares; participar juntamente ao setor de treinamento ou responsabilizar-se pelo treinamento de funcionários e profissionais no que diz respeito ao controle de infecções hospitalares (ARAÚJO, 2009).

A participação efetiva do farmacêutico na CCIH tende a reduzir a disseminação da resistência bacteriana promovendo o uso adequado do antimicrobiano, resultando na melhor e eficaz assistência ao paciente internado (DANTAS, 2011). Conforme uma pesquisa realizada em um hospital brasileiro que consistiu em analisar o impacto da inserção do

farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar para discussão clínica de pacientes em uso de antimicrobianos, equipe esta composta por médico assistente, enfermeiro, médico e enfermeira da CCIH, sugeriu, por exemplo, uma mudança no perfil da terapia combinada com cefepime e vancomicina para monoterapia com piperacilina-tazobactam, a pesquisa mostrou também uma redução de 5,2% de tratamentos iniciados com carbapenêmicos (RICIERI *et al.*, 2012).

Como a gestão de antimicrobianos no Brasil com modelo prospectivo de acompanhamento é uma realidade recente, a inserção do farmacêutico clínico na equipe assistencial no âmbito hospitalar é fundamental para que seja possível a realização de um acompanhamento efetivo e prospectivo da antibioticoterapia dos pacientes. Nesse sentido, algumas estratégias para essa inserção podem ser: participação do farmacêutico na visita clínica; colaboração do farmacêutico clínico no plano de cuidado multidisciplinar; checagem diária da antibioticoterapia do paciente; o farmacêutico precisa estar apto a orientar o paciente e a equipe multiprofissional quanto à antibioticoterapia escolhida.

A interação do farmacêutico clínico com a equipe multiprofissional, pacientes e seus familiares são fundamentais para que esta prática seja realizada com êxito, através da otimização da terapêutica e da boa aceitação das recomendações realizadas (HELENA *et al.*, 2008; LEONOR; ERNESTO, 2012). Nesse contexto, a atuação do farmacêutico clínico foi observada em um estudo sobre avaliação do tempo de tratamento com antimicrobianos, pois em geral, infecções bacterianas tem uma boa resposta com antibioticoterapia entre 7 a 14 dias. Após auditorias prospectivas sobre alguns antimicrobianos, a duração do tratamento foi reduzida para 10 dias com efetiva resposta clínica. O impacto financeiro em termos de custos com as intervenções do farmacêutico clínico representou uma redução de 42% sobre os custos de compra de antimicrobianos de amplo espectro (RICIERI *et al.*, 2012).

2. JUSTIFICATIVA

Mostra-se de grande importância avaliar a implementação de ações de monitorização sistemática de antimicrobianos de reserva/estratégicos através do Programa *Stewardship* em um hospital público de ensino, uma vez que esse modelo de gestão clínica ainda é incipiente no Brasil. A implementação do programa pode contribuir na limitação do grave problema da ampliação da multirresistência, no aumento da segurança do paciente e na diminuição de gastos desnecessários com antimicrobianos (DELLIT et al., 2007).

Os novos modelos de gestão do uso de antimicrobianos como o Programa *Stewardship* têm como princípio uma atuação interdisciplinar com foco na aplicação de estratégias operacionais para racionalizar o uso e o manejo dos antimicrobianos, como também para garantir uma prescrição adequada, a fim de evitar os efeitos negativos derivados da utilização irracional dos antimicrobianos (DUNN et al., 2011; LUYT et al., 2014). Além disso, contribui como modelo de aprendizado para residentes de diversas áreas de atenção a saúde, pois o treinamento continuado sobre o programa e sobre as ações estratégicas visa aumentar a conscientização sobre o uso mais seguro e a prescrição racional dos antimicrobianos, por meio de aulas, discussões in loco, visitas interdisciplinares à beira do leito, seminários e treinamentos adaptados às equipes de cuidado.

Por fim, a pesquisa aqui desenvolvida envolve a descrição das estratégias do Programa *Stewardship* colocadas em prática durante o período de um ano de sua implantação. Acreditamos que mensurar os resultados das estratégias implantadas contribui para a avaliação dos benefícios gerados para a instituição e para os pacientes, bem como gera o aprimoramento de recursos humanos e financeiros, contribuindo para a saúde pública do nosso país. Acreditamos também que nosso estudo seja capaz de servir como ferramenta para aproximar a realidade prática, servindo, cientificamente, como modelo para pesquisadores na área e outros profissionais da saúde.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Realizar a análise dos resultados de um ano da implantação do Programa *Stewardship* em um hospital de ensino no Nordeste do Brasil, envolvendo descrição, análise das estratégias propostas e dos desfechos clínicos.

3.2. Objetivos específicos

Caracterizar os pacientes em uso de antimicrobianos de reserva/estratégicos nas unidades de internação escolhidas durante o período do estudo, considerando aspectos demográficos e clínicos;

Analisar os desfechos clínicos dos pacientes, comparando dois períodos da implantação (seis primeiros e seis últimos meses);

Analisar a utilização de antimicrobianos de reserva/ estratégicos, envolvendo as classes farmacológicas e as principais indicações clínicas;

Descrever as estratégias propostas para os pacientes do estudo, categorizando e classificando-as quanto à aceitação, bem como quanto aos desfechos relacionados à farmacoterapia;

Avaliar o impacto na redução de custos para a instituição através da aceitação das estratégias terapia sequencial oral e redução de tempo de tratamento;

Realizar a análise das culturas de microrganismos, considerando as solicitações prévias ao tratamento com antimicrobianos de reserva/ estratégicos;

Quantificar os microrganismos multirresistentes, com base nos resultados dos testes de sensibilidade a antimicrobianos;

Analisar o impacto dos resultados dos testes de sensibilidade a antimicrobianos sobre os desfechos clínicos dos pacientes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e de base documental.

4.2. Local do estudo

O estudo foi realizado nas unidades de internação de um hospital público de ensino, a saber: Transplantes Renal e Hepático (20 leitos), Medicina Interna (12 leitos), Cardiologia (12 leitos), Unidade de terapia intensiva e pós operatória (10), totalizando 54 leitos. Trata-se de um centro de referência para ensino consistindo de um campo de estágio para residentes, alunos de graduação e de pós-graduação dos cursos de Medicina, Enfermagem, Farmácia, Psicologia, Fisioterapia e Serviço Social da Universidade Federal do Ceará, assim como recebe alunos da área da saúde de outras universidades do Brasil.

O hospital onde o estudo se desenvolveu é caracterizado como unidade que presta assistência de alta complexidade à saúde, possuindo 219 leitos em todas as especialidades médicas, realizando desde transplantes renal, hepático e de medula óssea, até pesquisas clínicas vinculadas a diversos programas de pós-graduação regionais e nacionais, além de participação em estudos multicêntricos em protocolos de pesquisa clínica avançada.

O controle de antimicrobianos na instituição após a implantação do Programa *Stewardship* ocorre de forma ativa. No momento da prescrição do antimicrobiano estratégico ou de reserva terapêutica, há o preenchimento do formulário de restrição de antimicrobianos pelo médico assistente, este formulário é enviado para o serviço de farmácia da instituição anexado à prescrição do antimicrobiano. Para os antimicrobianos de reserva terapêutica, ocorre uma discussão clínica sobre o caso de cada paciente com o médico infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da instituição, essa discussão pode ser forma presencial ou por telefone. Conforme o posicionamento da CCIH, é liberado uma senha de autorização que é registrada no formulário de restrição, sendo o mesmo encaminhado para o Serviço de Farmácia. O farmacêutico clínico analisa o formulário de restrição e a prescrição, confere todos os dados de preenchimento e inicia o acompanhamento farmacoterapêutico tanto para os pacientes em uso de antimicrobianos de reserva como para os estratégicos. Semanalmente, ocorrem discussões clínicas entre a equipe *Stewardship* (farmacêutico clínico, médico infectologista, microbiologista, médico assistente) a fim de propor estratégias de otimização da antibioterapia.

4.3. População do estudo

A população do estudo foi composta pelos pacientes em uso de antimicrobianos de reserva terapêutica (antimicrobianos com necessidade de preenchimento de formulário de solicitação e de pré-autorização do time operacional) ou estratégicos (antimicrobianos passíveis de realização de ações de otimização como a terapia sequencial oral, devido ao perfil de boa biodisponibilidade acima de 80%). para os quais foi realizada monitorização terapêutica nas unidades de internação do estudo, considerando um total de 54 leitos com média de ocupação de 27 dias, no período de fevereiro de 2017 a janeiro de 2018.

4.4. Critérios de inclusão e exclusão

- Inclusão: pacientes adultos (acima de 18 anos) hospitalizados nas unidades de internação selecionadas para o estudo, em uso de antimicrobianos de reserva* ou estratégicos** prescritos para infecção suspeita ou definida, de acordo com a classificação de infecções definida pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da instituição;

- Exclusão: pacientes em uso de antimicrobianos profiláticos;

- Antimicrobianos de Reserva*: anfotericina complexo lipídico, anidulafungina, daptomicina, ertapenem, imipenem + cilastatina, linezolida, meropenem, polimixina b, polimixina e, tigeciclina, piperacilina/tazobactam, voriconazol, micafungina, vancomicina e teicoplanina.

- Antimicrobianos Estratégicos**: levofloxacino, ciprofloxacino, fluconazol, voriconazol, clindamicina, metronidazol.

4.5. Instrumentos de Coleta de dados

Para a coleta de dados foram utilizadas as fichas de acompanhamento farmacoterapêutico (Anexo A) e um banco de dados, que consistiu de uma planilha Excel for Windows®. Essas ferramentas foram estruturadas de acordo com os parâmetros/estratégias estabelecidos em um estudo piloto realizado durante a fase inicial da implantação do Programa *Stewardship* na instituição. As informações contidas nas ferramentas citadas consistem de dados demográficos: nome, idade, sexo, especialidade médica em que o paciente está sendo acompanhado, leito, prontuário, hipótese diagnóstica, relato de uso prévio de antimicrobiano e de internação prévia, tipo de desfecho; dados de monitorização clínica: tipo de dieta, uso de medicamentos por via oral, temperatura, numero de leucócitos, PCR (proteína C reativa), resultados de vancocinemia; dados sobre a antibioticoterapia utilizada:

antimicrobiano utilizado, dose, posologia, via de administração, indicação, topografia, data de início do tratamento, dias de utilização, registro de pneumonia, registro de solicitação previa de cultura, registro de parecer da CCIH favorável para os casos de antimicrobianos de reserva terapêutica, registro da recomendação da equipe *Stewardship* (tipo de recomendação sugerida, data e registro de aceitação ou não); e dados microbiológicos: tipo de cultura solicitada, data da solicitação, data da coleta e do resultado, tipo de microrganismo isolado, perfil de sensibilidade. Todas as informações contidas nas ferramentas de acompanhamento citadas foram oriundas dos prontuários de cada paciente, dos exames laboratoriais e das discussões interdisciplinares presenciais para gestão clínica dos antimicrobianos de reserva/estratégicos, os quais os pontos de otimização de acordo com os protocolos da instituição foram sugeridos ao corpo clínico.

4.6. Coleta de dados

Foi realizado um processo de auditoria das informações contidas nas fichas de acompanhamento farmacoterapêutico com o intuito de verificar se todas as informações registradas nestas fichas estavam corretamente colocadas no banco de dados específico do programa. Em seguida, foram realizadas as análises estatísticas descritivas dos resultados do estudo.

As estratégias do Programa *Stewardship* selecionadas para a implantação do programa na instituição conforme o Protocolo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas foram: auditoria prospectiva interdisciplinar com sugestões e *feedbacks*, protocolo/formulário restrição para dispensação de antimicrobianos de reserva/estratégicos, diretriz e gestão do tempo de tratamento, escalonamento, descalonamento, *switch therapy* (terapia sequencial oral) e educação permanente. Estas estratégias estão descritas no Quadro 1. A escolha das estratégias de otimização do uso de antimicrobianos foi realizada de forma conjunta por todo o time interdisciplinar da instituição (composto por farmacêuticos clínicos, médicos infectologistas e farmacêutico microbiologista) (DELLIT et al., 2007).

Quadro 1 – Descrição das estratégias de otimização do uso de antimicrobianos escolhidas durante a implantação do Programa *Stewardship* na instituição.

Estratégia	Descrição
Auditoria Prospectiva com Sugestões e <i>Feedbacks</i>	Realizada, minimamente, por um médico infectologista e um farmacêutico clínico com competências técnicas e clínicas no manejo farmacoterapêutico de doenças infecciosas. Ocorre por meio de discussões sobre plano terapêutico antimicrobiano de cada paciente junto ao médico assistente e, neste sentido, a fim de propor a otimização do uso dos antimicrobianos. Foram estabelecidas algumas classificações: 1-Monitorização sérica (sugerida quando o antimicrobiano administrado é a vancomicina e tem como objetivo garantir a individualização da terapia) 2- Otimização da dose (utiliza os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos para dosagem e administração do medicamento com base nas características individuais do paciente e do medicamento, por exemplo, função do órgão, patógeno, local da infecção, distribuição do antimicrobiano).
Protocolo/ Formulário de restrição para dispensação de antimicrobianos de reserva	Consiste no controle de antimicrobianos em hospitais através de formulários de autorização padronizados, no qual se estabelece uma política de restrição para os antimicrobianos de reserva, geralmente com um protocolo de liberação mediante autorização pela CCIH. Foi instituído por meio de senhas liberadas pelos infectologistas da instituição após discussão dos casos clínicos com os médicos assistentes.

Estratégia	Descrição
Diretriz e Gestão do tempo de tratamento	Definição interdisciplinar das diretrizes de tratamento em relação ao tempo de utilização previsto para a maioria das infecções, com o objetivo de obter-se o menor tempo de exposição possível ao antimicrobiano e dessa forma minimizar a seleção de cepas multirresistentes. Foram consideradas também as infecções mais graves que necessitam de um tempo maior de terapia com antimicrobianos. Foi dividida em duas classificações no banco de dados, a saber: 1- Finalização de tempo de tratamento (no ultimo dia do tratamento previsto é sugerida a finalização do tratamento, que tem como objetivo evitar dias de uso além do previsto) 2- Redução do tempo de tratamento (é sugerido reduzir o tempo de tratamento previsto para a infecção, tendo em vista a melhora clínica e laboratorial do paciente).
Descalonamento	Trata-se da reorientação da terapia empírica inicial com base nos resultados das culturas a fim de promover o uso do antimicrobiano com espectro de ação mais estreito, focando mais efetivamente no patógeno infectante, como também a eliminação de associações redundantes de antimicrobianos.
Escalonamento	Trata-se da reorientação da terapia inicial quando o paciente apresenta piora clínica ou se for isolada bactéria resistente em cultura, utiliza-se então um antimicrobiano de maior espectro de ação.
<i>Switch therapy</i> (terapia sequencial oral)	Plano sistemático para a conversão da via parenteral para a via oral dos antimicrobianos que apresentam boa biodisponibilidade, quando permitido pelas condições clínicas dos pacientes: afebril, leucograma normalizado, trato enteral viável e melhora clínica. Esta estratégia é fundamental atualmente, pois tende a reduzir os riscos com o tempo de internação hospitalar, facilitando a alta precoce e liberação de leitos; reduz os custos pelo fato de o medicamento oral ter um valor menor do que o endovenoso.

Estratégia	Descrição
Educação permanente	Ações educativas contínuas e sistemáticas como reuniões científicas, aulas, material técnico institucional, consultas e avaliação do uso dos de antimicrobianos, treinamentos individualizados. Promove a disseminação dos conhecimentos úteis para sensibilização do corpo clínico envolvido na adesão às estratégias do programa a fim de melhorar a taxas de aceitação das estratégias propostas.

Fonte: Elaborado pela pesquisadora, adaptado do estudo de DELLIT et al., 2007.

Para a análise com relação à idade, os pacientes foram agrupados em duas categorias de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde: entre 18 e 64 anos como adultos; mais de 65 anos como idosos.

Para a análise dos desfechos clínicos dos pacientes foram definidos os desfechos alta hospitalar, óbito e transferência hospitalar (essa classificação foi dada para pacientes transferidos para unidades de internação onde o Programa *Stewardship* não havia sido implantado no período do estudo). Foi realizada análise sobre a taxa de mortalidade dos pacientes comparando o período de fevereiro de 2017 a janeiro de 2018, dividido entre os primeiros e os últimos seis meses de implantação do programa, sendo definido o primeiro período de fevereiro a julho de 2017 e o segundo período de agosto de 2017 a janeiro de 2018, a fim de avaliar as mudanças ou variações ocorridas entre esses dois períodos para saber se a consolidação do programa no segundo período teve influência nos desfechos dos pacientes. Para a realização dessa análise, foram excluídos os pacientes que foram a óbito em um período posterior a janeiro de 2018. Foi aplicado o teste de Mann-Whitney para verificar o comportamento médio entre os períodos. Semelhante análise foi realizada para avaliação da sobrevida dos pacientes, a qual foi aplicada a análise de sobrevivência por meio do método não paramétrico de Kaplan-Meier (BARTON; PEAT, 2014), esta análise objetivou avaliar se houve impacto positivo sobre os desfechos clínicos dos pacientes após a implantação do programa e sua consequente consolidação.

Com relação a análise da utilização dos antimicrobianos de reserva/ estratégicos os dados dos medicamentos foram coletados de acordo com o nome genérico conforme a denominação pelo sistema de classificação pela classe Anatômico-Terapêutico-Química (ATC) nível 5. O sistema de classificação ATC organiza o arsenal terapêutico em cinco níveis. O primeiro nível é dividido por grupos anatômicos principais; o segundo nível representa o grupo terapêutico principal; o terceiro representa o subgrupo terapêutico/farmacológico; o quarto nível representa o grupo terapêutico/farmacológico/químico; e o quinto nível corresponde ao nome genérico do fármaco (WHO, 2017) (Quadro 2).

Quadro 2- Subgrupos dos antimicrobianos segundo a classificação ATC, versão 2017.

Subgrupo	ATC	Antimicrobiano
J01G- Antibacterianos aminoglicosídeos	J01GB06	Amicacina
	J01GB03	Gentamicina
J02A – Antimicóticos de uso sistêmico	J02AA01	Anfotericina B
	J02AC01	Fluconazol
J01CR – Combinações de penicilinas com inibidores de beta- lactamase.	J01CR01	Ampicilina e inibidor Enzimático
	J01CR05	Piperacilina e inibidor enzimático
J01M – Quinolonas antibacterianas	J01MA02	Ciprofloxacino
	J01MA12	Levofloxacino
J01DH Carbapenemicos	J01DH51	Imipenem
	J01DH02	Meropenem
J01DB -Cefalosporina de 1º geração	J01DB04	Cefazolina
J01DD-Cefalosporina de 3º geração	J01DD01	Ceftriaxona
J01DE Cefalosporina de 4º geração	J01DE01	Cefepime
J01AA – Tetraciclina	J01AA12	Tigeciclina
J01XB – Polimixinas	J01XB02	Polimixina B
J01XA – Glicopeptídeos	J01XA01	Vancomicina
	J01XA02	Teicolpanina
J01XX- Outros Antibacterianos	J01XX08	Linezolida

Fonte: Elaborado pela pesquisadora.

Para avaliação do perfil de utilização dos antimicrobianos, foram elencados os mais prescritos, bem como as principais indicações clínicas, foi realizada uma relação entre a prescrição de antimicrobianos de reserva e a especialidade médica que prescreveu.

Foi realizada também uma avaliação sobre o tempo de utilização de antimicrobianos e a relação com o desfecho óbito dos pacientes, a fim de analisar os desfechos dos pacientes que utilizaram antimicrobianos por tempo inferior a 10 dias, bem como dos pacientes que utilizaram antimicrobianos por tempo superior a 10 dias.

O estudo propôs avaliar as estratégias do Programa *Stewardship* já descritas, as quais foram propostas pelo time interdisciplinar, e classificá-las em aceitas e não aceitas dependendo do registro de modificação da prescrição do antimicrobiano a qual era realizada nas fichas de acompanhamento farmacoterapêutico. As modificações nas prescrições estavam registradas no formulário de acompanhamento como aceitas ou não aceitas, sendo então possível quantificá-las. Foi então calculada a taxa de aceitação de cada estratégia por meio da divisão do total de estratégias aceitas pelo total de estratégias sugeridas pela equipe *Stewardship* ao prescritor.

Com relação ao impacto das estratégias do programa sobre a redução de custos com antimicrobianos, foi possível analisarmos as estratégias redução do tempo de tratamento e terapia sequencial oral, as quais tiveram seus valores economizados extrapolados para o tempo total de tratamento com antimicrobiano.

Para a análise do custo evitado com a estratégia redução de tempo de tratamento obteve-se inicialmente o valor unitário médio em reais (R\$) de cada antimicrobiano para o qual foi realizada a recomendação, em seguida foi calculada a média de dias do tratamento previsto (segundo informações contidas nos formulários de dispensação de antimicrobianos sobre previsão de tratamento preenchidas pelos médicos assistentes), como também, foi calculada a média de dias do tratamento realizado por antimicrobiano. Foi então realizada a análise do valor diário economizado para cada situação e extrapolado para o tempo de tratamento de cada paciente, calculando a diferença entre o valor total do tratamento previsto e o valor do tratamento que foi realizado após a aceitação da estratégia recomendada, ou seja, o custo evitado total é igual a diferença entre o custo previsto menos o custo real com a terapia antimicrobiana.

Para a análise do custo evitado com a estratégia terapia sequencial oral foi calculado o valor em reais (R\$) do tratamento endovenoso total previsto por antimicrobiano, em seguida foi calculado o valor total do tratamento realizado somando o valor do tratamento endovenoso realizado e o valor do tratamento por via oral realizado, ambos os cálculos foram

realizados por antimicrobiano. Foi então calculada a diferença entre o tratamento endovenoso total previsto (quando estava previsto o tratamento completo apenas com antimicrobiano na forma injetável) e o tratamento realizado (após o aceite da estratégia foi realizada a mudança da via endovenosa para a via oral, ou seja, parte do tratamento endovenoso somado ao tratamento por via oral). Os valores unitários de cada antimicrobiano foram obtidos a partir do sistema informatizado da instituição que considerava a média do valor de compra do antimicrobiano contido em estoque.

Para a realização da análise de culturas de microrganismos, foram avaliadas as solicitações de culturas considerando o protocolo de controle de infecção hospitalar da instituição que recomenda a coleta da amostra antes da administração da primeira dose do antimicrobiano. A partir dessa análise, foram quantificados os tratamentos que tiveram cultura prévia ou não ao tratamento antimicrobiano. Foi analisado também o surgimento de bactérias multirresistentes com comportamento KPC, estratificando as que se tratavam de colonização e as que de fato se tratavam de infecção. Foi avaliada ainda a relação entre internações prévias e o surgimento dessas bactérias multirresistentes, ou seja, se os pacientes que passaram por uma internação hospitalar anterior ao período do estudo apresentaram resultado positivo para KPC nos testes de sensibilidade antimicrobiana.

4.7. Plano de Análise

Os dados foram tabulados utilizando o software Microsoft Excel 2016. Em seguida, foram importados para o software estatístico IBM-SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 24, para devido tratamento analítico. Fez-se uso de estatísticas descritivas dispostas em forma de tabela, onde foram contabilizadas as frequências e porcentagens das variáveis em estudo. Após avaliações iniciais dos dados foram aplicados métodos estatísticos para verificar associações e correlações entre as variáveis.

Para avaliar o comportamento entre duas variáveis categóricas fez-se uso do Teste Estatístico de Fisher (Teste de Associação). Para as comparações entre duas médias utilizou-se o método não paramétrico de Mann-Whitney. Por fim, para a comparação do tempo de sobrevivência dos pacientes nos dois períodos de comparação estabelecidos na pesquisa aplicou-se a Análise de Sobrevivência. Para todas as comparações foi considerado um nível de significância de 5%.

4.8. Aspectos Éticos

A pesquisa foi submetida ao comitê de ética em pesquisa pela Plataforma Brasil de acordo com a resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS do Ministério da Saúde, considerando o respeito pela dignidade humana e pela proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos. Foi aprovada com o número de parecer de aprovação 1.754.683.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Aspectos demográficos e clínicos

A população do estudo foi composta por 447 pacientes que estavam em uso de antimicrobianos de reserva terapêutica (n=965) e estratégico (n=200), 239 (53,47%) destes pacientes eram do sexo masculino e 208 (46,53%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de 55,78 anos (DP \pm 16,20) e as faixas etárias foram compostas por 66,22% de adultos e 33,78% de idosos. Um estudo brasileiro apresentou uma média de idade semelhante, no qual a maioria dos pacientes era do sexo masculino e média de idade encontrada foi de 58,9, este estudo comparou a implantação de um modelo prospectivo de utilização de estratégias *stewardship* com o modelo convencional e passivo de controle de antimicrobianos (OKUMURA et al. 2015).

Avaliando o estado de saúde dos pacientes, observou-se que a maioria estava sob cuidados intensivos, dos quais 127 (28,41%) pacientes foram acompanhados pela especialidade medicina intensiva clínica e 103 (23,04%) pela medicina intensiva pós-operatória. Pode-se, então, observar uma frequência elevada de pacientes graves, conforme a Tabela 1.

Tabela 1– Distribuição dos pacientes de acordo com a especialidade medica as quais estavam sendo acompanhados no periodo do estudo.

Especialidade médica	N° de pacientes	%
Medicina intensiva clínica	127	28,4
Medicina intensiva pós-operatória	103	23,0
Transplante renal	81	18,1
Transplante hepático	70	15,6
Cardiologia	43	9,6
Clinica médica	23	5,1
TOTAL	447	100

Fonte: Elaborada pela pesquisadora.

Dos 447 pacientes acompanhados, 383 (85,68%) apresentavam doenças de base ou comorbidades. A hipertensão arterial sistêmica e o *diabetes mellitus* foram as doenças de base mais frequentes, apresentando um total de 185 (48,3%) e 126 (32,9%) casos, respectivamente. Podemos inferir que a presença de comorbidades contribuiu para o agravamento do estado de saúde desses pacientes. As doenças de base mais frequentes estão evidenciadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes de acordo as comorbidades mais frequentes.

Comorbidade	Nº de pacientes	%
Hipertensão arterial sistêmica	185	48,3
Diabetes Mellitus	126	32,9
Doença Renal	43	11,2
Dislipidemia	29	7,6
TOTAL	383	100

Fonte: Elaborada pela pesquisadora.

Os dados relacionados ao tempo de internação hospitalar foram assimétricos, variando de 2 a 174 dias de internação, com média de 27 dias (DP \pm 24) e mediana de 20 dias de internação hospitalar. Esse valor elevado da média de dias de internação hospitalar pode estar relacionado ao estado grave de saúde da maioria dos pacientes. Um estudo semelhante realizado na região sul do Brasil avaliou prescrições de antimicrobianos de uso restrito e encontrou uma mediana de 17 dias de internação, semelhante à encontrada em nosso estudo. Este estudo considerou que a gravidade das infecções hospitalares pode aumentar em média quatro dias o tempo de internação hospitalar, evidenciando que um aumento no tempo de permanência hospitalar tem forte relação com a presença de infecções e o uso prolongado de antimicrobianos (MAHA, 2017).

Foi possível observar também que 270 (60,4%) pacientes passaram por uma internação nos 30 dias prévios à internação na instituição no período do estudo, assim como 90 (20,13%) pacientes já estiveram internados em unidade de terapia intensiva e 97 (21,70%) estiveram sob uso de ventilação mecânica na internação prévia.

Esses dados tornaram-se ferramentas para avaliar se esses pacientes possuíam alguma colonização por microrganismo multirresistente, sendo possível levantar o questionamento, no início e na continuação do tratamento com antibiótico, se o quadro clínico desses pacientes tratava-se efetivamente de uma infecção ou de uma colonização por microrganismo e ainda permitiu considerar um potencial surgimento de microrganismos multirresistentes.

Uma importante avaliação deste estudo foi o acompanhamento até o desfecho clínico do paciente, em que 282 (63,09%) pacientes tiveram como desfecho alta hospitalar, 129 (28,86%) foram a óbito e 36 (8,05%) tiveram transferência hospitalar. Estratificando os desfechos dos pacientes ao longo do ano, ocorreram 124 óbitos considerando apenas os óbitos ocorridos entre os dois períodos escolhidos do estudo, 5 pacientes estavam sob acompanhamento no período do estudo, no entanto foram a óbito em período posterior ao recorte do nosso estudo, por isso não foram contabilizados na Tabela 3. O comportamento da taxa de mortalidade durante o primeiro e o segundo período do estudo foi similar. A Tabela 3 mostra os resultados comparativos entre o número de óbitos e a taxa de mortalidade entre os dois períodos, bem como o resultado comparativo da média da taxa de mortalidade com os respectivos IC de 95%.

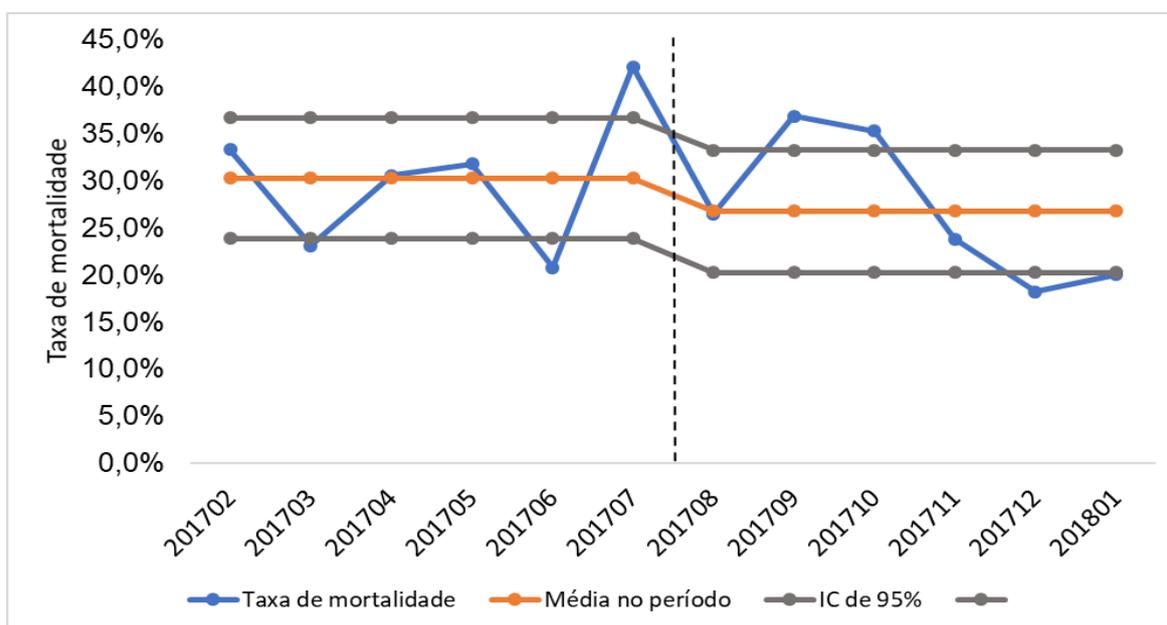
Tabela 3 - Descrição do número de óbitos e da taxa de mortalidade durante o primeiro e o segundo período da implantação do programa *Stewardship*.

Período	Óbitos	Taxa de mortalidade	Média no período	IC de 95%	P-valor*
201702	7	33,3%	30,3%	23,9% - 36,7%	0,595
201703	9	23,1%	30,3%	23,9% - 36,7%	
201704	11	30,6%	30,3%	23,9% - 36,7%	
201705	14	31,8%	30,3%	23,9% - 36,7%	
201706	11	20,8%	30,3%	23,9% - 36,7%	
201707	16	42,1%	30,3%	23,9% - 36,7%	
201708	9	26,5%	26,8%	20,3% - 33,3%	
201709	14	36,8%	26,8%	20,3% - 33,3%	
201710	12	35,3%	26,8%	20,3% - 33,3%	
201711	10	23,8%	26,8%	20,3% - 33,3%	
201712	6	18,2%	26,8%	20,3% - 33,3%	
201801	5	20,0%	26,8%	20,3% - 33,3%	

*Teste de Mann-Whitney Fonte: elaborada pela pesquisadora.

No início da implantação do programa (02/2017) a taxa de mortalidade foi de 33,3%, enquanto no final da implantação (01/2018) essa porcentagem foi reduzida para 21%. No entanto, mesmo ocorrendo uma redução em valor absoluto no percentual da taxa de mortalidade, essa diferença não foi significativa ($p=0,595$) (Tabela 3). Consoante a isso, o comportamento da taxa de mortalidade dos pacientes do estudo entre os dois períodos foi semelhante, na qual a média da taxa de mortalidade não variou de forma estatisticamente significativa (Gráfico 1.)

Gráfico 1- Comparativo entre a taxa de mortalidade e a média entre o primeiro e o segundo período da implantação do programa.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora.

O estudo de Perez (2014) que avaliou os desfechos dos pacientes após a implementação de uma ferramenta para otimização do uso de antimicrobianos evidenciou uma redução na mortalidade de 21% para 8,9% ($P < 0,01$), a qual foi semelhante à redução encontrada em nosso estudo, quando consideramos apenas o valor absoluto da redução da porcentagem de óbito ocorrida. Nesse contexto, uma análise sobre o número de óbitos ocorridos entre os dois períodos do estudo mostrou que no primeiro período 67 pacientes foram a óbito e que no segundo período 62 pacientes tiveram o mesmo desfecho, sendo possível concluir que a ocorrência de óbitos em valores absolutos foi também semelhante entre os dois períodos, como evidencia a Tabela 4.

Tabela 4 - Descrição dos pacientes quanto ao óbito e não óbito comparando o primeiro e o segundo período do programa.

Período do estudo	Número de pacientes	Número de óbitos	Não óbitos	
			N	%
Primeiro período	229	67	162	70,7%
Segundo período	220	62	158	71,8%
Total	447	129	320	71,3%

Fonte: Elaborada pela pesquisadora.

Em contrapartida, uma importante análise realizada com relação à sobrevivência dos pacientes entre dois períodos do estudo mostrou que no segundo período (após 01/08/17) a média de sobrevivência foi maior (n= 85,95 dias) do que a média de sobrevivência no primeiro período (antes de 31/07/17) (n= 50,15 dias). A Tabela 5 mostra a média e a mediana do tempo de sobrevivência dos pacientes entre os dois períodos, com os respectivos intervalos de confiança de 95% . Esta análise evidenciou melhores resultados estatísticos no tempo de sobrevida no segundo período quando comparado com o primeiro período. Dessa forma, podemos inferir que o tempo de sobrevida dos pacientes no segundo período foi superior ao primeiro período.

Tabela 5 - Média e mediana do tempo de sobrevivência dos pacientes entre o primeiro e segundo período da implantação

Período do estudo	Média	IC de 95%	Mediana	IC de 95%
Primeiro período	50,15	41,70 - 58,59	44,00	34,97 - 53,03
Segundo período	85,95	70,73 - 101,18	60,00	44,28 - 75,72
Total	72,90	61,31 - 84,49	52,00	44,48 - 59,52

Fonte: Elaborada pela pesquisadora

Para verificar a diferença entre as curvas de sobrevivência entre os dois períodos foram realizados os testes de Mantel-Cox e Breslow. Ambos os testes foram significativos, onde os valores de p foram 0,004 e 0,021, respectivamente (Tabela 6). Estes testes mostraram que houve diferença estatística significativa no tempo de sobrevida quando comparados o primeiro e o segundo período de implantação do programa *Stewardship*.

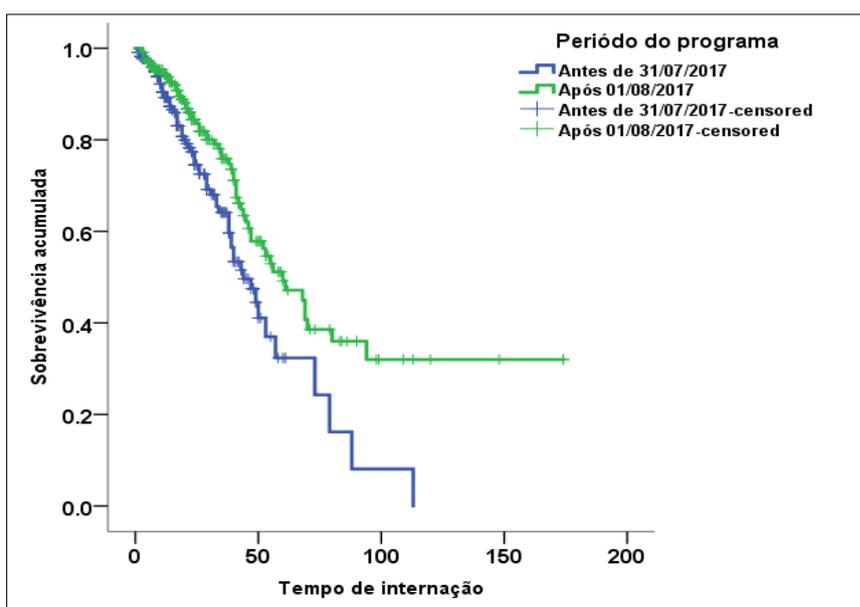
Tabela 6 - Resultado da igualdade entre as curvas de sobrevivência.

Teste	Chi-Quadrado	Grau de liberdade	P-valor
Mantel-Cox (Log Rank)	8,451	1	0,004
Breslow	5,289	1	0,021

Fonte: Elaborado pela pesquisadora.

Portanto, com base nos resultados demonstrados pelas Tabela 5 e 6, foi elaborada uma curva de sobrevivência dos pacientes entre os dois períodos. Foi possível então observar que o tempo de sobrevida no segundo período (após 01/08/2017) foi superior ao primeiro período (antes de 31/07/17) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Curva de sobrevivência entre o primeiro período (antes de 31/07/17) e o segundo período (após 01/08/17) da implantação do programa *Stewardship*.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora.

Acreditamos que o impacto positivo na sobrevida dos pacientes é multifatorial, pode ser explicado, dentre outros motivos, pelo aumento da adesão ao programa ao longo do tempo, pois as recomendações do programa impactam diretamente nas condutas de outros profissionais no cuidado ao paciente. Podemos inferir também que uma maior familiaridade das equipes de cuidado da instituição com as estratégias do programa e a construção de um relacionamento de confiança entre os médicos assistentes e a equipe *Stewardship* por meio da auditoria prospectiva com sugestões e feedback podem ter contribuído para a melhora nos desfechos.

Outro aspecto que pode ter contribuído para a melhora nos desfechos é a atuação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da instituição através do desenvolvimento de ações com campanhas educativas contínuas sobre a importância da higienização das mãos para promover a segurança dos pacientes, bem como a utilização de protocolos que visam diminuir as taxas de pneumonia associada à ventilação mecânica para pacientes internados em unidades de terapia intensiva.

5.2. Utilização dos antimicrobianos

Durante o acompanhamento dos 447 pacientes, foram constatadas 1165 prescrições de antimicrobianos, destas 965 (82,83%) eram de reserva terapêutica e 200 (17,17%) eram estratégicos. O antimicrobiano mais utilizado foi a piperacilina + tazobactam com 251 prescrições com uma média de 9 dias de utilização por paciente, em seguida o meropenem com 241 prescrições e com média de 12 dias de utilização. As frequências de prescrições dos antimicrobianos e as médias de dias de utilização estão demonstradas na Tabela 7.

Tabela 7- Distribuição de antimicrobianos prescritos com suas respectivas médias de dias de utilização por paciente.

Antimicrobiano	Frequência	%	Dias de utilização (média)
Piperacilina + tazobactam	251	21,55	9
Meropenem	241	20,68	12
Vancomicina	127	10,90	12
Teicoplanina	124	10,64	10
Polimixina B	88	7,55	12
Ciprofloxacino	67	5,75	7
Metronidazol	48	4,12	7
Fluconazol	43	3,69	10
Micafungina	37	3,18	11
Linezolida	31	2,66	9
Clindamicina	24	2,06	9
Levofloxacino	22	1,89	8
Tigeciclina	15	1,29	10
Anidulafungina	15	1,29	13
Daptomicina	10	0,86	17
Anfotericina B lipossomal	5	0,43	14
Polimixina E	4	0,34	14
Ertapenem	4	0,34	6
Imipenem + cislatastina	3	0,26	30
Voriconazol	3	0,26	24
Anfotericina B complexo	3	0,26	24
Lipídico			
TOTAL	1165	100	10

Fonte: Elaborada pela pesquisadora

Foi observado que 287 (64,21%) pacientes utilizaram antimicrobianos antes da internação no período do estudo, destes 133 (44,78%) utilizaram antimicrobianos da classe farmacológica das cefalosporinas, 82 (28,57%) das penicilinas e 26 (9,05%) dos carbapenêmicos, sendo estes três os antimicrobianos mais utilizados previamente à internação do período do estudo.

Mesmo havendo o controle sobre o tempo de tratamento antimicrobiano durante a implantação do programa, para algumas indicações clínicas a média de dias de utilização foi elevada, como por exemplo, para um paciente com abscesso cerebral, no qual o tratamento com imipenem + cilastatina ter duração de 30 dias. Outro caso envolveu a prescrição de voriconazol e anfotericina B complexo lipídico com tempo de tratamento de 45 dias para os quais a indicação clínica foi um micetoma avançado em membro inferior direito. (Tabela 7).

A frequência de utilização dos antimicrobianos pode ter sido estabelecida devido aos tipos de infecções apresentadas pelos pacientes, haja vista que o tempo de utilização do antimicrobiano varia conforme a infecção que acomete cada paciente, bem como a evolução clínica. Foi encontrada uma maior prevalência de infecções do trato respiratório seguida de sepse (Tabela 8).

No que concerne aos dias de tratamento com antimicrobianos, não há evidências suficientes para a definição exata de um tempo ideal da terapia antimicrobiana de uma forma geral, o tempo irá variar de acordo com os problemas de saúde apresentados e a gravidade destes, essa variação depende também do resultado das culturas de microrganismos realizadas, de possíveis doenças de base que os pacientes apresentam, dentre outros (MAHA, 2017).

Tabela 8- Distribuição dos principais problemas de saúde apresentados pelos pacientes, para os quais foram prescritos antimicrobianos.

Antimicrobiano	Frequência	%
Pneumonia	256	21,97
Sepse	142	12,19
Sepse de foco abdominal	116	9,96
Sepse de foco pulmonar	112	9,61
Infecção de foco indeterminado	100	8,58
Infecção do trato urinário	92	7,90
Infecção intra-abdominal	36	3,09
Celulite	35	3,00
Infecção de sítio cirúrgico	29	2,49
Diarreia infecciosa	23	1,97
Endocardite infecciosa	21	1,80
Sepse de foco urinário	20	1,72
Sepse de foco cutâneo	18	1,55
Infecção de foco cutâneo	11	0,94
Peritonite bacteriana espontânea	10	0,86
Febre a esclarecer	10	0,86
Pielonefrite	9	0,77
Osteomielite	9	0,77
Candidemia	8	0,69
Infecção fúngica	8	0,70
Outras*	100	8,58
TOTAL	1165	100

Fonte: Elaborada pela pesquisadora. * Outras indicações com frequências menores.

Alguns estudos constatam que o diagnóstico mais frequente em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva está relacionado às infecções do trato respiratório e de corrente sanguínea, assim como evidenciou nosso estudo em que a pneumonia foi a principal indicação de uso de antimicrobiano (n= 256; 21,97%), seguida da sepse (n= 142; 12,19%) (OKUMURA et al.,2015; BERREVOETS et al., 2017).

Avaliando o perfil de utilização de antimicrobianos de reserva terapêutica por especialidade médica, observamos que dos 965 antimicrobianos de reserva terapêutica monitorados, 342 (35,44%) foram prescritos pela especialidade medicina intensiva clínica, cujas indicações clínicas principais foram pneumonia (n= 120; 35,09%) e sepse de foco pulmonar (n = 50; 14,62%), em seguida a especialidade medicina intensiva pós- operatória com 230 prescrições, representando 23,83% do total de antimicrobianos de reserva terapêutica tendo como indicações principais a sepse de foco abdominal (n= 70; 30,43%) e a pneumonia (n= 40; 17,39%). A distribuição das indicações clínicas mais frequentes para os antimicrobianos de reserva terapêutica prescritos por especialidade, baseada no número de prescrições, pode ser evidenciada pela Tabela 9.

Tabela 9- Categorização das especialidades médicas com as indicações clínicas mais frequentes para as quais os antimicrobianos de reserva terapêutica foram prescritos.

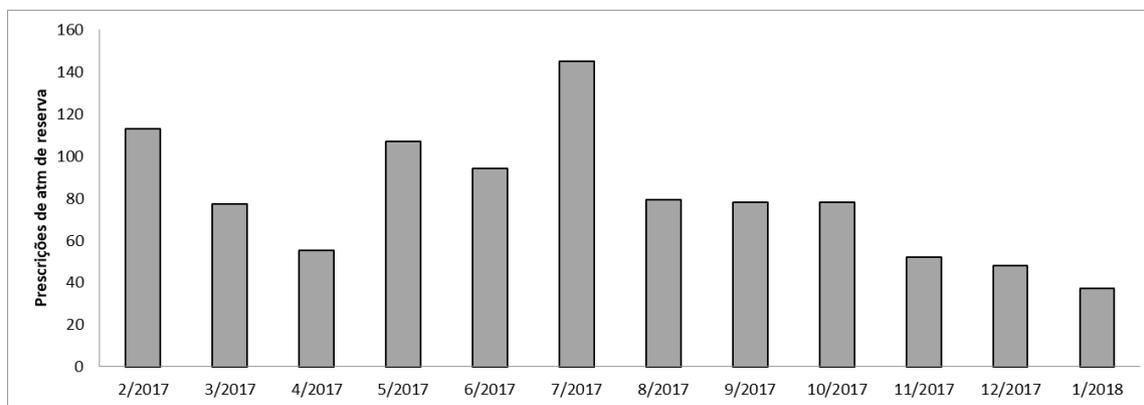
Especialidade médica	Indicação	Nº de prescrições	%
Medicina intensiva clínica	PNM	120	35,09
Medicina intensiva PO	Sepse abdominal	70	30,43
Transplante renal	ITU	33	25,98
Transplante hepático	Sepse	31	20,39
Cardiologia	PNM	25	37,31
Clinica médica	PNM	10	21,28

Fonte: Elaborada pela pesquisadora. Legenda: ITU: Infecção do trato urinário; PNM: Pneumonia; PO: Pós-operatória.

Foi possível identificar que para 965 prescrições de antimicrobianos de reserva terapêutica, foram preenchidos 815 (84,45%) formulários de restrição e dispensação de antimicrobiano de reserva. No entanto, mediante uma análise mais detalhada, foi observado que no primeiro semestre da implantação do programa, observamos que para 591 prescrições de antimicrobianos de reserva, foram preenchidos 474 formulários (80,2%), enquanto no segundo semestre houve um aumento nesse preenchimento, uma vez que para 372 antimicrobianos de reserva terapêutica solicitados na farmácia, 340 (91,4%) estavam com formulário de restrição anexado as prescrições. Este achado pode evidenciar que houve ao longo dos meses da implantação do Programa *Stewardship* uma sensibilização da equipe de profissionais sobre o preenchimento dos formulários de restrição e um maior controle de liberação desses antimicrobianos por parte do serviço de farmácia da instituição.

Outro achado importante trata-se da diminuição do número de prescrições de antimicrobianos de reserva terapêutica ao longo dos meses como mostra o Gráfico 3.

Gráfico 3- Número de prescrições de antimicrobianos de reserva terapêutica no período de um ano da implantação do Programa *Stewardship* na instituição do estudo.



Fonte: elaborado pela pesquisadora

Um estudo semelhante a este evidenciou que a introdução de estratégias do Programa *Stewardship* em um hospital terciário obteve uma redução imediata de 17% (IC 95%, 4%-16%) do uso de antimicrobianos de amplo espectro em unidade de terapia intensiva e de 10% em enfermarias. Nossos achados confirmam este dado já citado na literatura, tendo em vista que no segundo mês da implantação do programa (03/2017) houve redução de 32% de prescrições de antimicrobianos de reserva terapêutica (CAIRNS et al., 2013).

Propomos correlacionar o tempo de utilização de antimicrobiano com o desfecho clínico óbito a fim avaliar se o tempo de utilização teve alguma relação com esse desfecho. Consideramos todas as indicações clínicas, tanto as que necessitavam de um tempo de tratamento de 7 a 10 dias, como as indicações que necessitavam de tempo de tratamento maior, como infecção por microrganismo multirresistente. Foi realizada uma categorização de dois grupos, de modo que um grupo utilizou antimicrobianos por até 10 dias e o outro grupo utilizou antimicrobianos por tempo maior que 10 dias. Foi possível observar que a porcentagem de óbitos comportou-se de maneira semelhante entre os dois grupos, ou seja, o tempo de utilização de antimicrobiano não demonstrou impacto sobre o desfecho clínico óbito, não houve diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,113$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição do número de óbitos entre os dois grupos com base nos dias de utilização de antimicrobianos.

Dias de utilização	Óbito				Total		P-valor*
	NÃO		SIM		n	%	
	N	%	N	%			
≤ 10 dias	154	74,4	53	25,6	207	100,0	0,113
> 10dias	150	67,0	74	33,0	224	100,0	
Total	304	70,5	127	29,5	431	100,0	

*Teste de Fisher Fonte: Elabora pela pesquisadora.

5.3. Estratégias do Programa Stewardship

Durante o período do estudo, 926 estratégias do Programa *Stewardship* foram recomendadas por membros da equipe *Stewardship* ao profissional médico sob o qual estava o cuidado de cada paciente. Destas, 868 foram aceitas, obtendo uma taxa de aceitação total de 93,74%. A equipe *Stewardship*, quando considerava adequado para o paciente, utilizando bases laboratoriais e clínicas, fazia recomendação do programa ao médico assistente, o qual tinha papel decisivo na escolha da farmacoterapia, tendo em vista a complexidade das condutas tomadas por este profissional que algumas vezes, que baseado na análise clínica e laboratorial, julgou não benéfico para o paciente a mudança sugerida, por considerar infecção sistêmica crítica e grave.

A estratégia do programa mais recomendada pela equipe *Stewardship* foi a otimização da dose que representou 25% (233/926) das recomendações com 95% de taxa de aceitação, seguida da estratégia finalização de tratamento que representou 18% (166/926) das recomendações propostas com taxa de aceitação de 98%. As frequências das estratégias propostas ao médico assistente e as respectivas taxas de aceitação estão demonstradas na Tabela 11.

Tabela 11- Categorização das estratégias do Programa *Stewardship* propostas ao médico assistente e as respectivas taxas de aceitação.

Estratégia	Nº de recomendações realizadas	%	Taxa de aceitação (%)
Otimização da dose	233	25	95
Finalizar tratamento	166	18	98
Reduzir tempo de tratamento	159	17	96
Escalonamento	120	13	97
Solicitar senha	73	8	85
Terapia sequencial oral	54	6	78
Solicitação de ficha	37	4	89
Monitorização sérica	35	4	94
Descalonamento	31	3	90
Solicitar cultura	18	2	100

Fonte: elaborada pela pesquisadora

Analisando a estratégia otimização da dose, observamos que 30 % (70/233) foram para ajuste de dose de antimicrobianos utilizados por pacientes da especialidade transplante hepático e 22% (52/233) por pacientes do transplante renal. Esse achado pode ser explicado pela condição clínica crítica desses pacientes os quais necessitaram de ajuste das doses de antimicrobianos conforme as funções renal e hepática estivessem prejudicadas.

As estratégias relacionadas ao tempo de tratamento antimicrobiano mais reduzido como finalizar tratamento e reduzir tempo de tratamento representaram 35% do total de estratégias sugeridas pela equipe *Stewardship*. No estudo de Cairns (2013), a recomendação descontinuação de tratamento antimicrobiano foi evidenciada em 40 % do total das recomendações, semelhante ao encontrado em nosso estudo. Dessa forma, podemos inferir que melhorar o tempo de utilização de antimicrobianos tem sido uma importante ferramenta de otimização da terapia antimicrobiana utilizada pelos programas de controle e gestão de antimicrobianos, pois tanto o início da terapia em tempo hábil quanto a utilização por tempo mais adequado e racional constituem fatores cruciais para a melhora dos desfechos clínicos dos pacientes.

Ao analisarmos a estratégia terapia sequencial oral, observamos também que os antimicrobianos para os quais foram realizadas mudanças da via de administração endovenosa para a via oral foram ciprofloxacino 30 (55,56%), metronidazol 13 (24,07%), clindamicina 5 (9,26), fluconazol 2 (3,70%), levofloxacino 2 (3,70%) e voriconazol 2 (3,70%). Entretanto, notamos uma baixa expressividade dessa estratégia, a qual representou apenas 6% (n=54) das recomendações realizadas (Tabela 11). Nesse sentido, acreditamos na necessidade de uma abordagem mais ativa por parte da equipe *Stewardship* a fim de promover uma maior sensibilização da equipe de cuidado, bem como melhorar a educação continuada sobre o manejo da terapia com antimicrobianos e sobre a importância da mudança de via de administração mais precoce possível. A literatura relata que a terapia sequencial oral é uma ferramenta para facilitar a alta hospitalar, para diminuir o risco de eventos adversos relacionados ao cateter, bem como para reduzir os custos associados à internação, pois muitos pacientes ainda permanecem hospitalizados sob tratamento endovenoso até que a infecção seja resolvida (CAIRNS et al., 2013).

A estratégia escalonamento representou 13% (n=120) das recomendações sugeridas pela equipe *Stewardship* e a maioria foram sugeridas para o antimicrobiano piperacilina + tazobactam (n= 63) cuja principal indicação clínica foi a pneumonia (n=24) seguida de sepse (n=20). Foram sugeridas também para o antimicrobiano meropenem 16,7% (n= 20) cujas principais indicações clínicas foram sepse (n=9) e pneumonia (n=6) (Tabela 11).

Já a estratégia descalonamento representou apenas 3% (n=31) do total das estratégias sugeridas, sendo recomendada principalmente para o antimicrobiano meropenem (n=20) tendo a sepse (n=9) e a pneumonia (n=6) como principais indicações clínicas (Tabela 11). Sabemos que a utilização de antimicrobianos de amplo espectro de ação para infecções graves, principalmente no cenário de sepse, onde a relação entre antibióticos inadequados e excesso de morbidade e mortalidade é bem documentada, a aceitação dessa estratégia pode ser interpretada como uma consequência direta da administração mais oportuna dos antimicrobianos, promovendo uma antibioticoterapia mais efetiva.

Outra importante avaliação realizada no presente estudo, foi a análise da correlação entre os descalonamentos realizados e os desfechos dos pacientes a fim de analisar se o descalonamento realizado promoveu algum impacto negativo no desfecho óbito. Observou-se que não houve diferença estatística na distribuição de óbitos ($p= 0,999$) entre os pacientes que receberam a estratégia e esta foi aceita (n=25) e os pacientes que não receberam

a estratégia (n= 424). Apenas 28% (n=7) dos pacientes para os quais foi realizada a estratégia descalonamento o desfecho clínico foi óbito, enquanto que para os pacientes que não receberam a estratégia a porcentagem de óbitos foi semelhante 28,8% (n= 122) (Tabela 12). Dessa forma, podemos concluir que o descalonamento não apresentou impacto negativo na taxa de mortalidade dos pacientes do estudo.

Tabela 12 - Distribuição do desfecho clínico óbito entre os pacientes que receberam a estratégia descalonamento e os pacientes que não receberam a mesma estratégia.

Descalonamento realizado	Óbito						P-valor*
	NÃO		SIM		Total		
	N	%	n	%	n	%	
Não	302	71,2	122	28,8	424	100,0	0,999
Sim	18	72,0	7	28,0	25	100,0	
Total	320	71,3	129	28,7	449	100,0	

*Teste de Fisher Fonte: Elaborada pelo pesquisador

Há outros resultados associados à implantação do programa *Stewardship* relatados na literatura, tais como maiores taxas de cura, diminuição de reações adversas, menores taxa de infecção por *Clostridium difficile*, menor tempo de internação hospitalar e menores custos operacionais (PARKER et al., 2017). Não foi possível realizarmos essas análises, compondo uma limitação do nosso estudo. O desenho retrospectivo deste estudo, sem dados comparativos entre antes e depois da implantação também se constituiu limitação para associarmos os nossos resultados somente as estratégias *Stewardship* realizadas.

5.4. Análise farmacoeconômica de custo-minimização a partir das estratégias *Stewardship*: Reduzir tempo de tratamento e Terapia sequencial oral

Uma importante avaliação deste estudo foi o acompanhamento do desfecho da farmacoterapia por meio da análise de custo evitado com antimicrobianos através das estratégias terapia sequencial oral e redução de tempo de tratamento. Essas estratégias foram sugeridas pela equipe *Stewardship* e aceitas pelos médicos assistentes. As economias alcançadas com as estratégias *Stewardship* têm sido úteis para alcançar apoio das instituições para a implantação e permanência de programas de gerenciamento de antimicrobianos, como o Programa *Stewardship*.

É importante que esse apoio seja contínuo a fim de manter os ganhos, pois os custos hospitalares podem aumentar caso os programas sejam encerrados (CAIRNS et al., 2013).

Foi possível alcançar um custo evitado de R\$ 45.906,04 com antimicrobianos a partir de 152 recomendações do tipo redução de tempo de tratamento (Tabela13). A redução no tempo de tratamento com antimicrobiano configura-se uma importante estratégia tanto para evitar uso excessivo e irracional como para obter redução de custos. Assim como em nosso estudo, o trabalho realizado por Cai e colaboradores (2016) mostrou uma redução média de 1,28 dias no uso de antimicrobianos a partir de intervenções aceitas, obtendo uma economia de US \$ 90.045 em custos diretos.

Tabela 13 – Análise de custo- minimização com a estratégia redução de tempo de tratamento categorizada como custo evitado com antimicrobiano e dias de utilização relacionados, incluindo custo evitado total.

Antimicrobiano	Valor unitário médio (R\$)	Média do tratamento previsto (dias)	Média do tratamento realizado (dias)	Custo evitado por antimicrobiano (R\$)
Piperacilina+tazobactam 4,5g/fa	25,21	13	8	18403,48
Linezolida 600mg/bolsa	136,48	13	8	7642,88
Meropenem 1G/ fa	16,00	15	11	5928,00
Ciprofloxacino 200mg /bolsa	17,14	12	7	5313,40
Teicoplanina 400mg/ fa	29,06	14	9	2119,23
Ertapenem 1G/ fa	295,38	19	14	1476,90
Micafungina 100mg/ fa	131,03	13	10	1179,27
Polimixina B 500000UI/ fa	19,80	14	9	1168,20
Tigeciclina 50mg / fa	171,19	14	11	1027,14
Vancomicina 500mg/ fa	3,10	14	10	688,20
Anidulafungina 100mg/ fa	220,45	16	14	440,90
Levofloxacino 500mg/ bolsa	9,32	13	8	195,72
Metronidazol 500mg/ tubo	3,00	12	7	184,47
Clindamicina 600mg/ ampola	1,91	14	7	112,69
Fluconazol 200mg/ bolsa	2,84	18	13	25,56
Total				45906,04

Fonte: elaborada pela pesquisadora. LEGENDA: fa = frasco-ampola

Obteve-se um custo evitado de R\$ 22.683,09 a partir de 41 recomendações terapia sequencial oral, que pode ser evidenciado pela Tabela 14.

Tabela 14 – Estratégia terapia sequencial oral categorizada como valor de tratamento previsto e valor de tratamento realizado, incluindo custo evitado total.

Antimicrobiano	Valor do tratamento EV previsto (R\$)	Valor do tratamento depois do aceite do TSO (R\$)	Valor total economizado (R\$)
Voriconazol	65.856,00	52.992,00	12.864,00
Ciprofloxacino	18.408,36	9.080,92	9.327,44
Clindamicina	569,18	328,55	240,63
Metronidazol	433,29	294,75	138,54
Levofloxacino	195,72	22,64	73,08
Fluconazol	99,40	60,00	39,40
Total	85.561,95	62.878,86	22.683,09

Fonte: Elaborada pela pesquisadora. Legenda: EV: Endovenoso; TSO: Terapia sequencial oral.

A soma do custo evitado com as estratégias redução de tempo de tratamento e terapia sequencial oral representou uma economia de R\$ 68.589,13 em um ano de implantação do programa *Stewardship*. Esses valores são referentes a gastos com medicamentos baseado nos valores de compra pela farmácia. Um estudo que avaliou a implantação de estratégias *Stewardship* comparando os períodos pré-implantação e pós-implantação e utilizando também apenas dados de compra da farmácia apresentou uma economia total de US \$ 54.656 por ano no período pós-implantação do programa (PARKER et al., 2017). Não foi possível calcularmos o impacto financeiro das outras estratégias do programa, constituindo-se uma limitação do nosso estudo.

A implantação do programa *Stewardship* traz benefícios para a segurança do paciente, uma vez que a duração excessiva do tratamento antimicrobiano está associada a um aumento do risco de resistência antimicrobiana. Essa implantação pode também proporcionar uma diminuição nos custos hospitalares, constituindo-se um benefício adicional (CHAVADA et al., 2018). O estudo contribuiu de forma positiva para a otimização do recurso financeiro, trazendo ainda mais relevância para a implantação do programa, pois com o recurso otimizado é possível gerar a ampliação do atendimento, como também ofertar outros recursos em saúde que muitas vezes estão escassos.

5.5. Solicitações de culturas de microrganismos e os microrganismos multirresistentes

As culturas de microrganismos foram inicialmente avaliadas quanto às solicitações prévias ao início do tratamento com antimicrobiano. De um total de 1165 antimicrobianos prescritos, foram registrados 986 (84,64%) solicitações de exame microbiológico de cultura nos formulários de solicitação de antimicrobianos. A partir dessas solicitações, foram realizados 2473 tipos de exames culturas de microrganismos (Tabela 15).

Tabela 15 – Frequência das principais culturas de microrganismos realizadas durante o estudo.

Cultura de microrganismos	Frequência	%
Hemocultura	728	29,44
Urocultura	659	26,65
Swab retal	564	22,81
Aspirado traqueal	224	9,06
Ponta de cateter	54	2,18
Líquido ascítico	42	1,70
Líquido abdominal	29	1,17
Outras	173	7
TOTAL	2473	100

Fonte: Elaborada pela pesquisadora.

Para estratificar os resultados entre negativos e positivos e então avaliar se percentual de resultados se tratava de infecção, excluimos os resultados de swab retal (564), uma vez que esse tipo de cultura serve apenas para avaliar uma colonização (Tabela 15). Dessa forma, avaliamos um total de 1909 resultados, dos quais em 74,96% (1431/1909) não houve crescimento de microrganismos, ou seja, o resultado da cultura foi negativo, representando uma frequência elevada de resultados negativos. Conforme nossos achados, o estudo de TÜNGER e colaboradores (2000) relatou que é comum nas instituições hospitalares uma frequência elevada de resultados negativos, uma vez que este estudo também encontrou uma frequência elevada de resultados negativos de crescimento bacteriano (58,9%).

Avaliamos se os antimicrobianos prescritos para os pacientes do nosso estudo estavam de acordo com o teste de sensibilidade antimicrobiana. Dos 986 casos de exame microbiológico solicitados, em 31,1% (307/986) o resultado do teste de sensibilidade antimicrobiana demonstrou que o antimicrobiano prescrito estava de acordo com o perfil de sensibilidade antimicrobiana testado, ou seja, não havia necessidade de alteração na prescrição. A taxa de prescrição de antimicrobiano baseada em no exame de cultura de microrganismo encontrada em nosso estudo é semelhante à encontrada na literatura pesquisada (DIEFENTHAELER, 2007).

O antimicrobiano prescrito estava em desacordo com o resultado da cultura em 17,4% (172/986) dos casos, bem como o resultado do exame microbiológico foi negativo ou o antimicrobiano prescrito não foi testado em 51,4% (507/986) dos testes realizados. A análise desses resultados de cultura de microrganismo permitiu que a equipe *Stewardship* sugerisse ao médico assistente algumas estratégias do programa, das quais foram propostas em 47 % (81/172) dos casos.

As principais estratégias propostas foram escalonamento (n=39) e finalizar tratamento (n=25). Esse achado nos permite concluir que a terapia antimicrobiana desses pacientes não ocorreu de forma empírica, mas sim, constituiu-se uma terapia guiada pelo resultado de cultura de microrganismo, conforme recomenda a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA, 2016). Podemos inferir que a integração de resultados rápidos do exame microbiológico de cultura e dos testes de sensibilidade com um programa de gestão de antimicrobianos como o programa *Stewardship* permite otimizar a antibioticoterapia e realizar um tratamento mais oportuno. Podemos observar através da Tabela 16 as estratégias recomendadas pela equipe *Stewardship* e as respectivas taxas de aceitação.

Tabela 16 – Frequência das estratégias *Stewardship* realizadas para os antimicrobianos que estavam em desacordo com o resultado do teste de sensibilidade antimicrobiana.

Estratégia	Frequência	Taxa de aceitação (%)
Escalonamento	39	94,9
Finalizar tratamento	25	96,0
Descalonamento	15	93,3
Solicitar cultura	2	100

Fonte: Elaborada pela pesquisadora

Dos 593 casos em que o resultado da cultura foi positivo (23,98%), dois casos foram considerados contaminação da amostra e dez casos estavam sem registro de microrganismo isolado. O teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA) foi realizado em 98,30% (581/591) dos casos.

O agente etiológico encontrado com maior frequência foi a *Klebsiella pneumoniae* com 17,65% (75/425) dos resultados, seguido da *Escherichia coli* com 14,35% (61/425) e da *Pseudomonas aeruginosa* com frequência de 14,35% (61/425). Os microrganismos *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* foram isolados, respectivamente, de amostras de urocultura 38,09% (24/63) e de aspirado traqueal 52,45 % (32/61). Foram excluídos os microrganismos isolados de swab retal (166/591). Nesse contexto, um estudo que avaliou prescrições de antimicrobianos de uso restrito, também apontou a *Escherichia coli* como o uropatógeno mais prevalente nas infecções urinárias representando 55% das uroculturas positivas (DIEFENTHAELER, 2007).

Observamos também que de um total de 425 microrganismos isolados nos exames de cultura de microrganismos 87 (20,47%) foram considerados KPC, os quais recebem essa classificação por constituírem bactérias gram-negativas aeróbias produtoras de enzimas denominadas carbapenemases que apresentaram perfil resistente à classe dos carbapenêmicos imipenem e meropenem nos testes de sensibilidade antimicrobiana (NORDMANN; POIREL, 2002).

O microrganismo com perfil KPC mais encontrado nos resultados de culturas foi a *Klebsiella pneumoniae* representando 41,37% (36/87) dos isolados, como pode ser evidenciado na Tabela 17. Esse achado é considerado importante do ponto de vista clínico, uma vez que essa característica de resistência aos carbapenêmicos é clinicamente preocupante, pois esses microrganismos estão associados a piores desfechos clínicos para os pacientes infectados. O estudo de Okumura (2015) também encontrou a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase como o microrganismo mais frequente. Os estudos sobre microrganismos clinicamente importantes ou de relevância clínica tendem a apresentar diferenças de patógenos, pois o comportamento da resistência antimicrobiana depende do perfil epidemiológico de cada instituição hospitalar, podendo também variar entre as regiões geográficas do país.

Tabela 17 – Categorização dos microrganismos isolados que apresentaram perfil KPC nos testes de sensibilidade antimicrobiana realizados.

Microrganismo	Frequência	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	36	41,37
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	31,03
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	12,64
<i>Escherichia coli</i>	4	4,59
TOTAL	87	100

Fonte: elaborada pela pesquisadora

Avaliamos o surgimento de bactérias multirresistentes com perfil microbiológico KPC nos resultados de exames dos pacientes que passaram por internação nos últimos 30 dias prévios a internação no período do estudo, a fim de avaliar se a internação prévia dos pacientes contribuiu para o surgimento desse perfil de resistência das bactérias. Para essa avaliação foram considerados os resultados de todos os tipos de cultura, inclusive os provenientes do swab retal. O surgimento de bactérias com perfil KPC ocorreu de maneira semelhante entre os pacientes que tiveram internação prévia e os pacientes que não passaram por internação hospitalar anterior ao período do estudo, o resultado dessa comparação não foi estatisticamente significativo ($p = 0,671$) (Tabela 18). Podemos inferir que a internação prévia desses pacientes não contribuiu para um aumento no perfil de resistência antimicrobiana.

Tabela 18 - Distribuição de bactérias com perfil microbiológico KPC entre os pacientes que passaram por internação prévia e os pacientes que não passaram por outra internação.

Internação prévia nos últimos 30 dias	KPC						P-valor*
	NÃO		SIM		Total		
	N	%	N	%	n	%	
Não	4	44,4	5	55,6	9	100,0	0,671
Sim	5	31,3	11	68,8	16	100,0	
Total	9	36,0	16	64,0	25	100,0	

*Teste de Fisher. Fonte: Elaborada pela pesquisadora

De forma análoga, realizamos uma comparação entre o surgimento de bactérias multirresistentes com perfil microbiológico KPC e a utilização de antimicrobianos na internação prévia ao período de internação do estudo, a fim de confrontarmos se houve maior frequência de microrganismos com perfil KPC entre os pacientes que utilizaram antimicrobianos previamente. A Tabela 19 nos mostra que não houve diferença estatística entre o grupo que fez utilização prévia de antimicrobianos e o grupo que não utilizou antimicrobiano antes da internação ($p=0,397$). Podemos também inferir que a utilização prévia de antimicrobianos não contribuiu para o surgimento ou aumento de microrganismos com perfil KPC.

Tabela 19- Distribuição de bactérias com perfil microbiológico KPC entre o grupo que utilizou antimicrobiano e o grupo que não utilizou antimicrobiano previamente a internação no período do estudo.

Uso prévio de ATM	KPC						P- valor*
	NÃO		SIM		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Não	5	50,0	5	50,0	10	100,0	0,397
Sim	4	26,7	11	73,3	15	100,0	
Total	9	36,0	16	64,0	25	100,0	

*Teste de Fisher Fonte: Elaborada pela pesquisadora Legenda: ATM: antimicrobiano

Analisamos a relação entre a ocorrência de microrganismos multirresistentes com perfil microbiológico KPC e o desfecho clínico óbito. Observamos, então, que não houve diferença estatística no número de óbitos quando comparamos o resultado do teste de sensibilidade antimicrobiana entre os microrganismos com perfil microbiológico KPC e os microrganismos sem esse perfil ($p = 0,999$).

Desta feita, podemos concluir que o desfecho clínico óbito apresentou-se de forma semelhante, ou seja, o surgimento de KPC não impactou de forma negativa no desfecho clínico óbito dos pacientes (Tabela 20). Esse achado pode ser explicado pelo fato de ter sido considerado os isolados de swab retal, caracterizando apenas colonização e não infecção por microrganismo multirresistente.

Tabela 20 - Distribuição do número de óbitos segundo o resultado do TSA para microrganismos com perfil microbiológico KPC.

Perfil KPC no TSA	Óbito						P-valor*
	NÃO		SIM		Total		
	N	%	N	%	n	%	
Não	5	55,6	4	44,4	9	100,0	0,999
Sim	8	50,0	8	50,0	16	100,0	
Total	13	52,0	12	48,0	25	100,0	

*Teste de Fisher Fonte: Elaborada pela pesquisadora Legenda: TSA: Teste de sensibilidade antimicrobiana.

Analisamos também o desfecho clínico óbito nos pacientes que tiveram resultados de exames de hemoculturas positivos, a fim de avaliarmos se a infecção de corrente sanguínea detectada apresentou algum impacto sobre os desfechos desses pacientes. Foi possível detectarmos diferenças na porcentagem de óbitos em relação às hemoculturas positivas ($p = 0,001$), pois a porcentagem de óbitos foi maior nos pacientes com hemocultura positiva, 42,9%, quando comparado ao percentual de óbito dos pacientes que apresentaram hemocultura negativa, 24,8% (Tabela 21).

Tabela 21 - Distribuição do número de óbitos segundo o resultado do exame microbiológico de hemocultura.

Hemocultura positiva	Óbito						P-valor*
	NÃO		SIM		Total		
	N	%	n	%	n	%	
Não	264	75,2	87	24,8	351	100,0	0,001
Sim	56	57,1	42	42,9	98	100,0	
Total	320	71,3	129	28,7	449	100,0	

*Teste de Fisher. Fonte: Elaborada pela pesquisadora

Nesse sentido, um estudo que avaliou o impacto de uma equipe *Stewardship* multidisciplinar sobre a terapia antimicrobiana em pacientes com hemoculturas positivas concluiu que uma revisão ativa e prospectiva da terapia antimicrobiana e dos resultados dos exames de hemoculturas melhorou a pontualidade do tratamento, ou seja, iniciou-se o antimicrobiano adequado no tempo mais oportuno e de forma direcionada e isso promoveu impacto positivo nos desfechos dos pacientes (CAIRNS et al., 2016).

Segundo uma revisão Cochrane, apenas saber os resultados dos testes não promove alteração na prescrição dos antimicrobianos, e conseqüentemente, impactos positivos nos desfechos clínicos dos pacientes, principalmente na diminuição de óbitos. Na verdade o que gera impacto e o que auxilia os médicos a compreenderem melhor os resultados dos exames e então direcionar a terapia antimicrobiana é uma análise constante e dinâmica dos resultados dos exames microbiológicos e o fornecimento de *feedback* realizado pela equipe *Stewardship* das instituições (CAIRNS et al., 2016).

Os resultados dos testes de sensibilidade antimicrobiana e de cultura de microrganismo servem como orientação para alterações no esquema terapêutico. Eles podem contribuir para a redução no tempo de permanência hospitalar, bem como para uma melhora nos resultados clínicos dos pacientes quando os médicos recebem as informações de forma mais oportuna, mais precisa e em tempo hábil. No entanto, não foi possível avaliarmos se o tempo entre a solicitação e o resultado dos exames microbiológicos de cultura estava de acordo com o recomendado na literatura, acreditamos, portanto, que mais estudos nesse sentido devam ser realizados.

6. CONCLUSÃO

Os resultados demonstrados neste estudo permitiram as seguintes conclusões:

A maior parte dos pacientes do estudo eram maiores que 55 anos e do sexo masculino, a média de internamento foi de vinte e sete dias e a maioria dos pacientes estavam sob cuidados intensivos;

A análise de sobrevida evidenciou que o tempo de sobrevida dos pacientes foi maior no segundo período da implantação do programa *Sterwardship*;

Os principais diagnósticos encontrados nos pacientes foram infecção do trato respiratório e sepse, e o principal antimicrobiano prescrito foi a piperacilina + tazobactam com média de 9 dias de utilização por paciente;

As estratégias do programa *Sterwardship* recomendadas em sua maioria estiveram relacionadas à otimização da dose do antimicrobiano e a taxa de aceitação foi semelhante à encontrada na literatura;

Os descalonamentos realizados não promoveram impacto negativo no desfecho clínico óbito;

Os desfechos da farmacoterapia após a aceitação das estratégias do programa terapia sequencial oral e redução de tempo de tratamento foram positivos e revelaram considerável custo evitado com antimicrobianos;

Não houve diferença estatística no desfecho óbito entre os pacientes que passaram por internação previa ao estudo, bem como entre os pacientes que fizeram utilização de antimicrobianos prévia;

Os resultados da maioria dos exames de cultura de microrganismos realizados foram negativos;

A porcentagem de óbitos foi maior para os pacientes que tiveram resultado de hemocultura positivo;

REFERÊNCIAS

- AMIB-ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA. **Regulamento Técnico Para Funcionamento De Unidades De Terapia Intensiva** - Amib, 2009. ANVISA/MS. Ministério da Saúde - MS Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. v. 2014, p. 123, 2014.
- ANVISA. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**, 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: 20 jan 2019.
- ARAÚJO RQ. Participação da Farmácia Hospitalar no Controle das Infecções Hospitalares. **Revista Racine**, v. 110; p .50-59, 2009.
- BARLAM, T. F.et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America .**Clinical Infectious Diseases**. IDSA GUIDELINE, 2016.
- BARRETT, J. Can biotech deliver new antibiotics? **Current Opinion in Microbiology**, v. 8, n. 5, p. 498-503, 2005.
- BERREVOETS, et al. An electronic trigger tool to optimise intravenous to oral antibiotic switch: a controlled, interrupted time series study. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v.6:p.81, 2017.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle dos medicamentos à base de substâncias antimicrobianas. **Diário Oficial da União**, Brasília, 9 de maio de 2011.
- BRAYKOV, N. P. et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, p. 1220-1227, 2014.
- BOUCHER, H. W. et al. 10 × 20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases Advance**, 2013.
- CASTRO, M.S.; PILGERA D. ; FERREIRAB M.B. C.; KOPITKEA L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Revista de Saúde Pública**, v 36(5), p. 553-8, 2002;
- CAI, A. Y. et al. A multidisciplinary antimicrobial stewardship programme safely decreases the duration of broad-spectrum antibiotic prescription in Singaporean adult renal patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 47, p. 91–96, 2016.
- CAIRNS, K.et al. Prescribing trends before and after implementation of an antimicrobial stewardship program .**Medical Journal of Australia**, v. 198, p. 262–266, 2013.

CAIRNS, K. et al. Scottish antimicrobial stewardship preceptorship. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v 45, p. 245–247, 2015.

CAIRNS, K. et al. The impact of a multidisciplinary antimicrobial stewardship team on the timeliness of antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures: a randomized controlled trial. **Journal Antimicrobial Chemother**, v 71, p. 3276–3283, 2016.

CARNEIRO, M. et al. Antibiotic prescription in a teaching hospital: a brief assessment. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57 (4), p. 421-4, 2011.

CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>>. Acesso em: 20 jan. 2019.

CHAVADA et al. Careful goodbye at the door!: is there role for antimicrobial stewardship interventions for antimicrobial therapy prescribed on hospital discharge? **BMC Infectious Diseases**, v.18, p. 225, 2018.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 300 de 30 de Janeiro de 1997. **Regulamenta o exercício profissional em Farmácia e unidade hospitalar, clínicas e casas de saúde de natureza pública ou privada**. Disponível em: [<http://www.farmaceticovirtual.com.br/html/reso1300.htm>. Acesso em 12 de Janeiro de 2020.

COOK, P.P.; GOOCH, M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.45, p. 262–267, 2015.

DANTAS SCC. Farmácia e Controle das Infecções Hospitalares. **Revista Farmácia Brasileira nº 50**, Fevereiro/Março 2011.

DAVIES J.; DAVIES D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and Molecular Biology Review**, v.74 (3), p. 417-33, 2010.

DAVEY, P. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. **The Cochrane database of systematic reviews**, v4, CD003543, 2013.

DELLIT, T.H. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. **Clinical Infectious Diseases**, v.44, p.159-77, 2007.

DIEFENTHAELER, H. S. **Avaliação da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em um hospital universitário de Passo Fundo /– Porto Alegre : UFRGS**, 2007. - ix, 89 p.: il. Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

DUNN K. et al. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. **International Journal Clinical Pharmacy**, v.33, p.208–214, 2011.

ECDC. **Factsheet for experts - Antimicrobial resistance**. Disponível em: <<https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/facts/factsheets/experts>>. Acesso em: 20

jan. 2019.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Battle of the Bugs: Fighting Antibiotic Resistance**. 2011. Disponível em: <<http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/ucml43568.htm>>. Acesso em: 20 out. 2018.

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

FISHMAN, N. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Diseases Society (PIDS). **Infectious Control Hospital Epidemiology**, v 33, n.7, p.322, 2012.

FRANCO, J. M. P. L. et al. O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. **Semana Acadêmica**. Fortaleza, v.1, n.72, p.1-17, 2015.

FRIDKIN, S. et al. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 63, p. 194-200, 2014.

GOLDSTEIN et al. Approaches to Modifying the Behavior of Clinicians Who Are Noncompliant With Antimicrobial Stewardship Program Guidelines. **Clinical Infectious Diseases**, v.63 (4), p. 532–8, 2016.

GOOSSENS, H.; FERRECH, M.; STICHELE, R. V; ELSEVIERS, M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. **Lancet**. v. 365, p. 579- 587, 2005.

HELENA, P. et al. Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. **Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos**, v. 44, n. 4, p. 691–699, 2008.

HOGBERG, L.D.; HEDDINI, A.; CARS, O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 31, n. 11, p. 509-515, 2010. Disponível em: <<https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/facts/factsheets/experts>> Acesso em: 20 jan. 2019.

IDSA, Public Policy. Infectious Diseases Society of America. The 10 × 20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50:p.1081–3, 2010.

LEONOR, O. L. I.; ERNESTO, V. R. M. Drug related problems associated with the psychoactive drugs used on geriatric, hospitalized patients. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, p. 453–460, 2012.

LLOR, C.; BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v.5: p.229–41, 2014.

LUYT et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. **Critical Care**, v.18, p.480, 2014.

MAHA, L. R. S. **Utilização de antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal: elaboração de dose diária definida.** UNB. **Dissertação.** Saúde coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/20/af-pan-br-17dez18-20x28-csa.pdf>> Acesso em: 20 out. 2018.

MOTA, L. M. et al. Uso racional de antimicrobianos. **Medicina, Ribeirão Preto**; v.43(2), p. 164-72, 2010.

POIREL; NORDMANN. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. **Clinical Microbiology Infectious**, v. 8, p. 321–331, 2002.

OKUMURA LM, et al. Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: a cohort study. **Brazilian Journal Infectious Diseases.** 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.02.005>

OLIVEIRA, A.C.; PAULA, A.O. Healthcare-associated infections in the context of patient safety: past, present and future. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 17(1), p. 221-224, jan/mar 2013.

OMS. Promoción del uso de medicamentos: componentes centrales. **Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS**, p. 1-6, 2002a.

OMS. **A crescente ameaça da resistência antimicrobiana. 2012.** Disponível em:< (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75389/3/OMS_IER_PSP_2012.2_por.pdf)> Acesso em 20 jan. 2019.

O'NEILL, J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. **The Review on Antimicrobial Resistance**, London, UK, 2014.

OPAS. **ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAUDE.** Disponível em: <

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812> . Acesso em 06 jul.2019.

PEREZ et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. **Journal of Infection**, v.69, p. 216-225, 2014.

PARKER et al. Anti-infective Acquisition Costs for a Stewardship Program: Getting to the Bottom Line, **Clinical Infectious Diseases**, v.65, p. 1632–7, 2017.

REIS H. P. L. C. et al. Análise da adesão ao parecer técnico da CCIH: Abordagem farmacoeconômica em um programa de gestão clínica de controle de antimicrobianos (Stewardship). **Journal of Infection Control**, v.3, p.4, 2014.

RICIERI M. C. et al., **Impacto da atuação clínica do farmacêutico hospitalar no uso de antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Cardíaca Pediátrica**. 2012.

ROSSI, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**. v. 52 (9), p.1138-1143, 2011.

ROCHA, L. F. et al. A Atuação da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde na Unidade de Terapia Intensiva: O que fazer? **Revista Eletrônica de Enfermagem do Centro de Estudos de Enfermagem e Nutrição**. Janeiro/Julho, v.1, p. 1-16, 2010.

SANTOS FILHO, L. Antimicrobial Stewardship – Uma nova abordagem na terapêutica antimicrobiana. **Ciência in Foco**, Ano 2, outubro, 2009.

SLAMA, T. G. et al. A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council fo Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria. **The American Journal of Medicine**, v. 118, n. 7A p. 1-6, 2005.

SILVA E. U. A Importância do controle da prescrição de Antimicrobianos em Hospitais para melhoria para melhoria da Qualidade, Redução dos Custos e Controle da Resistência. **Prática Hospitalar**. Ano 10, N 75, Maio/Junho, 2008.

SYDNOR, E.; PERL, T. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, p.141–173, 2011.

THEURETZBACHER, U. Accelerating resistance, inadequate antibacterial drug pipelines and international responses. **International Journal Antimicrobial Agents**, v. 39(4), p. 295-9, 2012.

TÜNGER, O.; DINÇ, G.; ÖZBAKKALOĞLU, B.; ATMAN, Ü.C.; ALGÜN, Ü. Evaluation of rational antibiotic use. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.15, p.131-135, 2000.

WERNER, N. L.; HECKER, M. T.; SETHI, A. K.; DONSKEY, C. J. Unnecessary use offluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. **BMC Infectious Diseases**. v. 11, p. 187, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial Resistance – Global Report on Surveillance**. Geneva: World Health Organization Press, 2014, p. 1-232, ISBN 978-92-4-156474-8.

WHO. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**, 2015. Disponível em:< http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?u a=1> Acesso em: 20 out. 2018.

WHO. **Anatomical Therapeutic Chemical Classifications System with Defined Daily Doses (ATC/DDD)**, 2017. Disponível em:< https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/> Acesso em: 20 jan. 2019.

WHO. Report on Infectious Diseases. **Overcoming Antimicrobial Resistance**, 2000. Disponível em:< <http://www.who.int/infectious-disease-report/2000>> Acesso em: 20 out. 2018

YAM, P. et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a rural hospital. American journal of health-system pharmacy : **AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 69, p. 1142-1148, 2012.



(ANEXO A)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO – HUWC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - UFC
GESTÃO STERWARDSHIP DE ANTIMICROBIANOS

Epidemiol.	Nome			Internação previa?	Hd Admissão/Comorbi.	Uso prévio de atm?	Desfecho							
	Leito	Prontuário	Data internação	S() N() UTI? S() N() Dias: _____ VM: S() N()		S() N() Quais?	Tipo: Data: / /							
Microbiológico	Tipo de cultura*		Data coleta	Data resultado	Coleta em vigência de ATM?		Microrganismo isolado? S() N() Qual?							
					S() N()									
	TSA (MIC):	S.: R.:												
	Tipo de cultura*		Data coleta	Data resultado	Coleta em vigência de ATM?		Microrganismo isolado? S() N() Qual?							
					S() N()									
	TSA (MIC):	S.: R.:												
	Tipo de cultura*		Data coleta	Data resultado	Coleta em vigência de ATM?		Microrganismo isolado? S() N() Qual?							
					S() N()									
	TSA (MIC):	S.: R.:												
	Tipo de cultura*		Data coleta	Data resultado	Coleta em vigência de ATM?		Microrganismo isolado? S() N() Qual?							
					S() N()									
	TSA (MIC):	S.: R.:												
Parâmet. Monit.	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	Tipo de dieta													
	Medicamento VO													
	Temperatura													
	Leucócitos/PCR													
	Vancocinemia													

Legenda cultura* 1- Hemocultura 2- Urocultura 3- Ponta de Cateter 4- Aspirado Traqueal 5- Swab retal 6- Lavado bronco-alveolar 7- Outro

ANTIBIOTICOTERAPIA	Medicamento		Concent. / Posol.	Via Adm.	PNM*? S () N()	Início: / /		Solic cultura?		Recomendação farmacêutica				
						Fim: / /		S () N()		Tipo***	Data:	Aceita?	Data:	
	Indicação + Topografia:					Tipo**: _____	Parecer CCIH?		Atm acor cult?	Tipo***	Data:	Aceita?	Data:	
					S () N()		S () N()				S () N()			
	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
	Dias atm													
	Medicamento		Concent. / Poso.	Via Adm.	PNM*? S () N()	Início: / /		Solic cultura?		Recomendação farmacêutica				
						Fim: / /		S () N()		Tipo***	Data:	Aceita?	Data:	
	Indicação + Topografia:					Tipo**: _____	Parecer CCIH?		Atm acor cult?	Tipo***	Data:	Aceita?	Data:	
					S () N()		S () N()				S () N()			
	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
	Dias atm													
	Medicamento		Concent. / Posol.	Via Adm.	PNM*? S () N()	Início: / /		Solic cultura?		Recomendação farmacêutica				
						Fim: / /		S () N()		Tipo***	Data:	Aceita?	Data:	
	Indicação + Topografia:					Tipo**: _____	Parecer CCIH?		Atm acor cult?	Tipo***	Data:	Aceita?	Data:	
					S () N()		S () N()				S () N()			
	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
	Dias atm													
	Medicamento		Concent. / Posol.	Via Adm.	PNM*? S () N()	Início: / /		Solic cultura?		Recomendação farmacêutica				
						Fim: / /		S () N()		Tipo***	Data:	Aceita?	Data:	
	Indicação + Topografia:					Tipo**: _____	Parecer CCIH?		Atm acor cult?	Tipo***	Data:	Aceita?	Data:	
					S () N()		S () N()				S () N()			
	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
	Dias atm													
Medicamento		Concent. / Posol.	Via Adm.	PNM*? S () N()	Início: / /		Solic cultura?		Recomendação farmacêutica					
					Fim: / /		S () N()		Tipo***	Data:	Aceita?	Data:		
Indicação + Topografia:					Tipo**: _____	Parecer CCIH?		Atm acor cult?	Tipo***	Data:	Aceita?	Data:		
				S () N()		S () N()				S () N()				
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /		
Dias atm														

*PNM= Pneumonia **Tipo: 1- Comunitária 2-Hospitalar 3-Ventilação Mecânica ***Recomendação Farmacêutica: 1- Descalonamento 2-Escalonamento 3-Tempo 4- EV->VO 5-Cultura pendente 6-Step Down (Mero-> Erta) 7-Otimização da dose 8-Monitorização sérica (vancocinemia)

