

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**DISSERTAÇÃO**

**AVALIAÇÃO DE UM PROGRAMA DE CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS EM  
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

**Cristófer Farias da Silva**

**Porto Alegre  
2021**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

CRISTÓFER FARIAS DA SILVA

AVALIAÇÃO DE UM PROGRAMA DE CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS EM  
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Pneumológicas,  
Universidade Federal do Rio Grande  
do Sul, como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Dr. Thiago Costa Lisboa

Porto Alegre  
2021

### CIP - Catalogação na Publicação

da Silva, Cristófer Farias  
AVALIAÇÃO DE UM PROGRAMA DE CONTROLE DE  
ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO /  
Cristófer Farias da Silva. -- 2021.  
68 f.  
Orientador: Thiago Costa Lisboa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2021.

1. Antimicrobial Stewardship. 2. Antimicrobianos.  
3. Resistência bacteriana a antibióticos. 4. Infecção  
hospitalar. 5. Programa de Controle de Infecção  
Hospitalar. I. Lisboa, Thiago Costa, orient. II.  
Título.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta dissertação aos meus avós que foram responsáveis por instigar meus “primeiros passos” na caminhada da vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador e amigo, Dr. Thiago Lisboa, pela oportunidade, incentivo e auxílio durante a jornada percorrida.

Ao Dr. Rodrigo Pires dos Santos, coordenador da CCIH e colaborador do projeto, que sempre foi solícito às demandas relacionadas ao meu mestrado.

Aos colegas de trabalho, que sempre estiveram dispostos em colaborar com o projeto.

A Débora Guerini de Souza, pelo apoio, pelo carinho, pelo suporte, e principalmente por fazer parte de minha vida.

Aos meus pais, por acreditarem na educação dos filhos e nos incentivaram a sempre seguir em frente.

## SUMÁRIO

<b>1 Introdução .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Revisão da literatura .....</b>	<b>15</b>
<b>3 Justificativa .....</b>	<b>21</b>
<b>4 Objetivos .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Objetivo geral .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>22</b>
<b>5 Referencias bibliográficas da revisão de literatura .....</b>	<b>23</b>
<b>6 Artigo 1 .....</b>	<b>26</b>
<b>7 Artigo 2 .....</b>	<b>58</b>
<b>8 Conclusões .....</b>	<b>67</b>
<b>9 Considerações finais .....</b>	<b>68</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- AS** - *Antimicrobial stewardship*
- ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CCIH** - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
- CDI** - Infecção por *Clostridium difficile*
- CDC** - *Centers for Disease Control and Prevention*
- CLSI** - *Clinical Laboratory Standards Institute*
- COVID-19** - Doença do coronavírus - 19
- DDD** - Dose diária definida
- DOT** - *Days of therapy*
- ESBL** - espectro estendido a beta-lactamases
- HCPA** - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- IDSA** - *Infectious Disease Society of America*
- IH** - Infecção hospitalar
- MR** - Multirresistente
- MRSA** - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
- PCA** - Programa de controle de antimicrobianos
- PD** - Paciente-dia
- SARS-CoV-2** - Síndrome respiratória aguda grave 2

## **LISTA DE TABELAS**

(Artigo 1) Tabela 1: Distribuição de consumo de antimicrobianos mensurados pela DOT.

(Artigo 1) Tabela 2: Indicadores de qualidade do PCA.

(Artigo1) Tabela suplementar 1 - Percentual de uso de antimicrobianos regulados pelo PCA por internação.

(Artigo 1) Tabela suplementar 2 - Distribuição do quantitativo de antibióticos regulados pelo PCA prescritos a cada internação.

(Artigo1) Tabela suplementar 3 - Distribuição da frequência de uso de antimicrobiano uso na internação categorizada pelo número de medicamentos em uso.

(Artigo 2) Table1. Antimicrobial consumption measured by DOT per 100 patient-days.



## LISTA DE FIGURAS

(Artigo 1) Figura 1a: Consumo de antibacterianos mensurados pela DOT / 1000 pacientes dia no período. Não houve variação significativa na análise de tendência temporal ( $p=0,606$ ).

(Artigo 1) Figura 1b: Regressão segmentada da média móvel da DOT por 1000 pacientes-dia. P1: consumo crescente, P2: consumo decrescente, P3: consumo decrescente.

(Artigo 1) Figura 2: Evolução do consumo de polimixinas em DOT.

(Artigo 1) Figura 3: Variação do consumo das classes de antimicrobianos em DOT por período. P1: Jan/14 a abri/16; P2: Mai/16 a Dez/19; P3: Jan/20 a Dez/20.

(Artigo 1) Figura 4: Mediana de tempo de uso de antimicrobianos em dias por internação. Intervalos IQR25% e IQR75%.

(Artigo 1) Figura 5a: Infecções hospitalares ajustadas por 1000 pacientes-dia.

(Artigo 1) Figura 5b: Regressão segmentada das infecções hospitalares por 1000 pacientes-dia.

(Artigo 1) Figura 6a: Incidência de *C. difficile* ajustado por 1000 pacientes-dia.

(Artigo 1) Figura 6b: Regressão segmentada da incidência de *C. difficile* por 1000 pacientes-dia.

(Artigo 1) Figura 7a: Incidência de *Enterobacteriaceas* ajustada por 1000 pacientes-dia.

(Artigo 1) Figura 7b: Regressão segmentada da incidência de *Enterobacteriaceas* por 1000 pacientes-dia.

(Artigo 1) Figura 8a: Incidência de bactérias resistentes aos antibióticos ajustada por 1000 pacientes-dia.

(Artigo 1) Figura 8b: Regressão segmentada da incidência de bactérias resistentes por 1000 pacientes-dia.

(Artigo 1) Figura 9a: Número de pacientes-dia em UTI em relação ao número de pacientes-dia total ajustada por 1000 pacientes-dia.

(Artigo 1) Figura 9b: Regressão segmentada da relação de pacientes-dia em UTI pelo total de pacientes na internação por 1000.

(Artigo 1) Figura suplementar 1: Curvas de consumo em DOT ajustadas por 1000 pacientes-dia das classes de antimicrobianos.

## RESUMO

O advento dos antibióticos transformou a medicina fazendo com que as infecções, antes letais, pudessem ser tratadas. Entretanto, paralelo ao surgimento e uso dos antimicrobianos, também surgiu a resistência microbiana a esses medicamentos, alavancada pela pressão de seleção decorrente do uso inapropriado dos antibióticos. Nas últimas décadas, a falta de antimicrobianos com capacidade de combater infecções tem causado preocupação global. Para auxiliar na preservação da efetividade dos antimicrobianos, diversas entidades têm estimulado a criação de programas de controle de antimicrobianos. Esses programas devem promover intervenções coordenadas que visam ao uso apropriado de antibióticos através da melhor escolha de medicamento em cada caso, da via de administração mais apropriada do medicamento, da dose adequada, do tempo de tratamento correto, bem como a regulação e monitoramento de utilização dos antimicrobianos. Nosso estudo teve como objetivo a avaliação de um programa de controle de antimicrobianos através da tendência de consumo desses medicamentos. Para tanto, foi realizado um estudo ecológico, que avaliou uma série temporal de consumo de antibióticos entre 2014 e 2020, em um hospital universitário no Sul do Brasil. Nossos resultados mostraram que não houve variação estatisticamente significativa no consumo global de antibióticos no período avaliado. Paralelamente ao consumo de antimicrobianos, foram avaliados dados da incidência de infecções hospitalares e de resistência bacteriana. Identificou-se um aumento na incidência de *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos, microrganismos de grande relevância epidemiológica, visto que o arsenal terapêutico para enfrentamento desses microrganismos é limitado. Além desses, também identificamos aumento de *C. difficile* o qual possui relação com a pressão de seleção promovida pelo uso de antimicrobianos. No sentido oposto, observamos importante redução nas infecções hospitalares, o que sinaliza a qualidade nos cuidados de saúde na instituição onde ocorreu o estudo. Durante o ano de 2020, de maneira geral, os dados mensurados no estudo apresentaram um comportamento anômalo. Atribuímos esses resultados à pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2. Dentre nossos achados, nesse período, identificamos um expressivo uso dos antimicrobianos azitromicina e amoxicilina clavulanato em pacientes com suspeita ou confirmação da COVID-19. Nosso estudo apresenta limitações por ser realizado em centro único, e também

devido ao delineamento ecológico, que nos restringe a análise do dado agregado. Em contrapartida, nossos achados permitem visualizar os resultados do programa de controle de antimicrobianos através da mensuração do consumo de antimicrobianos na instituição. As informações provenientes deste estudo contribuirão para aprimorar as ações desenvolvidas pelo programa de controle de antimicrobianos local.

## ABSTRACT

The antibiotics discovery changes medicine, making possible to treat infectious diseases that were lethal. However, concomitant to antibiotics discovery, antimicrobial resistance arises, being leveraged by selection pressure due to antimicrobial misuse. In the last decades, the absence of new drugs to fight against infections has been a global concern. To preserve antimicrobial effectiveness, many health authorities have encouraged create antimicrobial Stewardship programs. Antimicrobial Stewardship programs must promote coordinated interventions aimed at the appropriate use of antibiotics through the best choice of medication in each case, the most appropriate route of administration of the medication, the appropriate dose, the correct treatment time, as well as the regulation and monitoring of antimicrobial use. Our study has a goal to evaluate an antimicrobial stewardship program through the antibiotics consumption trend. Therefore, we performed an ecological study, which evaluated an antibiotic time series from 2014 to 2020, in a school hospital in the south of Brazil. Our results do not show a statistical difference in overall antibiotics consumption. At the same time, were evaluated hospital infections incidence and bacterial resistance. We identified rises on carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* that have great epidemiological relevance since the therapeutic arsenal to treat these bacteria is limited. Besides these, *C. difficile* showed an increase, which is related to selection pressure promoted by the use of antibiotics. On the other hand, we saw an important reduction in nosocomial infections, which signals the quality of health care where the study was conducted. During the year 2020, the data measured in the study showed anomalous behavior. We attribute these results to the SARS-CoV-2 pandemic. Among our findings, during this period, we identified an expressive use of the antimicrobials azithromycin and amoxicillin-clavulanate in patients with suspected or confirmed COVID-19. Our study has limitations. There is a single-center, which limits extrapolation to other locations. Yet, the ecological design restricts us to analyze the aggregate data. In contrast, our findings allow us to visualize the results of the antimicrobial stewardship program by measuring the consumption of antimicrobials in the institution. The information from this study will contribute to improving the actions developed by the local antimicrobial stewardship program.

## 1 INTRODUÇÃO

Programa de Controle de Antimicrobianos (PCA) pode ser definido, segundo a *Infectious Diseases Society of America*, a *Society for Healthcare Epidemiology of America* e a *Pediatric Infectious Diseases Society*, como um conjunto de intervenções coordenadas que visam promover o uso apropriado de antibióticos através da melhor escolha de medicamento em cada caso, da via de administração mais apropriada do medicamento, da dose adequada, do tempo de tratamento correto, bem como a regulação de utilização dos antimicrobianos. (1) No Brasil, apesar da recente normatização para a implantação de PCA, muitas instituições já possuem programas estabelecidos.

A implantação de um PCA é de extrema importância para auxiliar no controle da resistência bacteriana, redução de eventos adversos, otimização da utilização de recursos a partir de um cuidado continuado e obtenção de melhores desfechos clínicos. (2) Os PCAs são uma importante ferramenta para contenção do uso irracional de antimicrobianos, visam preservar a susceptibilidade dos microrganismos aos antibióticos, visto que a indústria farmacêutica não vem conseguindo desenvolver esse tipo de medicamentos. (3) Em 2015, a Organização Mundial da Saúde tornou a questão da resistência bacteriana e a falta de antimicrobianos para o combate às bactérias multirresistentes uma questão prioritária e publicou a *Global action plan on antimicrobial resistance* que teve como objetivo promover estímulos à pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos, bem como otimizar o uso dos mesmos. (4)

Dada à importância do tema, os PCAs contribuem substancialmente com a saúde pública e o seu aprimoramento através de estudos mostra-se relevante.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Atualmente, existem mais de 100 diferentes antimicrobianos disponíveis no mercado, que são prescritos para uma infinidade de sintomas / tipos de infecção. Dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) indicaram que no ano de 2015 foram prescritos aproximadamente 269 milhões de antimicrobianos para pacientes não internados, sendo estimado que 30% dessas prescrições eram desnecessárias. (5) Alguns fatores explicam, mas não justificam esse excesso de inadequações nas prescrições de antimicrobianos: 1) Expectativa dos pacientes em receber uma prescrição, sendo a prescrição do antimicrobiano uma forma de estreitar a relação médico-paciente; 2) Para o prescritor é mais cômodo realizar a prescrição que arguir sobre os riscos do uso inapropriado dos antimicrobianos; 3) Existe uma cultura de que não há problemas em um pequeno uso de antimicrobianos, mesmo como placebo, onde se julga que o benefício suplanta o risco. (5) Ashar BH. aponta que este último fator necessita de mudanças, visto que o excessivo uso de antimicrobianos pode promover diversos riscos ao paciente, como efeitos adversos, infecções por *Clostridium difficile* e aumento da resistência bacteriana. (5)

A resistência bacteriana aos antibióticos e a escassez de alternativas para o tratamento de pacientes portadores de bactérias multirresistentes são um importante problema de saúde pública global. O CDC estimou que bactérias resistentes foram responsáveis por mais de 2 milhões de infecções e 23 mil mortes nos Estados Unidos da América no ano de 2008. (6) A resistência é considerada como um problema quando ocorre em bactérias normalmente sensíveis aos antibióticos, sendo esta denominada resistência extrínseca ou adquirida. (7) Podemos citar como exemplos a resistência da *E. coli* à ampicilina, *Pseudomonas aeruginosa* aos carbapenêmicos e muitas outras, sendo que normalmente o aumento da resistência está associado ao uso de uma ou mais classes de antibióticos. (7)

A associação entre o uso de antimicrobianos e o desenvolvimento da resistência bacteriana é baseada na pressão de seleção. (7) Grande parte dos antibióticos possui amplo espectro de ação. O uso desses medicamentos altera a flora microbiana de quem os recebe, criando uma vantagem seletiva para que os

microrganismos que não estão no espectro de ação de tal antibiótico se desenvolvam. Em função disso, podemos inferir que a resistência bacteriana é promovida principalmente pela seleção de espécies resistentes e não devida a indução de mutações por antibióticos. (7) Além disso, algumas bactérias possuem a capacidade de troca de genes, dentro da mesma espécie ou entre espécies distintas, sendo uma característica que facilita a promoção da resistência bacteriana. (7) Faz-se importante controlar o uso dos antimicrobianos, escolhendo-se o espectro apropriado para o tratamento.

É de longa data que muitos esforços têm sido realizados para controlar a resistência bacteriana, porém observa-se uma relação do desenvolvimento e utilização de novos antimicrobianos com o surgimento de novos mecanismos de resistência bacteriana. (7,8) A década de 1980 foi marcada pela introdução de cefalosporinas de terceira geração, como cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima, que apresentavam atividade contra diversos microrganismos (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, e *Pseudomonas aeruginosa*, apenas ceftazidima) os quais possuíam resistência a outros beta-lactâmicos disponíveis. O amplo uso das cefalosporinas de terceira geração foi associado à emergência e disseminação de bacilos gram-negativos, mais frequente a *Klebsiella pneumoniae*, com expressão do gene de resistência de espectro estendido a beta-lactamases (ESBLs). (7,8) A racionalização do uso de cefalosporinas de terceira geração, bem como a substituição por antibióticos como piperacilina-tazobactam ou carbapenêmicos foram estratégias utilizadas para reduzir a prevalência de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL, porém como consequência do elevado uso de carbapenêmicos, houve o desenvolvimento de surtos de bactérias resistente a carbapenêmicos. (9) Muitos esforços foram e ainda são realizados para controlar a resistência de bactérias gram-positivas, principalmente o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). O primeiro surto de MRSA ocorreu em hospitais europeus por volta de 1960 e foi controlado por medidas de controle de infecção hospitalar. (10) O *S. aureus* é um microrganismo que coloniza as superfícies da pele e o trato respiratório superior em humanos e acreditava-se que os surtos de infecção relacionados a essa bactéria possuíam como causa a disseminação da espécie pelo hospital, visto que ações de controle de infecção eram críticas no seu controle. (10) O *S. aureus* também está sujeito a pressão de seleção dos



antimicrobianos e a introdução do ciprofloxacino em meados dos anos 80 trouxe um grande aliado para o tratamento das infecções relacionadas ao microrganismo. (7) O ciprofloxacino foi o primeiro antimicrobiano com administração oral efetivo para tratar MRSA. (11) Menos de 2 anos após a introdução do ciprofloxacino, as taxas de resistência dos MRSA em hospitais nos Estados Unidos da América passaram de aproximadamente 10% para 70%. (12) Estudos clínicos mostraram que a colonização nasal por staphylococci resistentes a fluorquinolonas foram observadas em dias após a administração oral (12,13) O controle do uso de fluorquinolonas pode exercer um impacto significativo nas taxas de MRSA.

A pressão de seleção tem papel importante na promoção de microrganismos resistentes. (14) *Clostridium difficile* é um microrganismo que tem sua manifestação associada ao uso de antibióticos, mas nem todos têm o mesmo potencial de seleção do *C. difficile*. (14) O uso de clindamicina é um fator de risco para o desenvolvimento de diarreia associada ao *C. difficile* e colite pseudomembranosa. (14,15) Estudos têm demonstrado redução nas taxas de *C. difficile* associadas a um uso controlado de clindamicina, cefalosporinas e fluorquinolonas. (14,15)

O uso irracional e inadequado dos antimicrobianos pode promover consequências desastrosas à saúde do indivíduo que os utiliza e também da população, devido aos seus efeitos globais, principalmente relacionados à resistência bacteriana. A regulação da utilização desses medicamentos é primordial e conseqüentemente, os PCA têm cada vez mais um papel crítico dentro das instituições de saúde. (16) Programas de Controle de Antimicrobianos devem estar presentes nas instituições de saúde para ser possível o desenvolvimento de ações coordenadas que fomentem o uso racional desses medicamentos. A política é construída a partir na análise do contexto local. (2) Segundo Barlam TF. e colaboradores, todas as intervenções realizadas no PCA devem ser customizadas com base nas necessidades locais, no comportamento dos prescritores, nos recursos disponíveis e nas adversidades que possam estar presentes. (2) Para ser possível a execução da política de uso de antimicrobianos é recomendada a presença de médico e farmacêutico, ambos com expertise em doenças infectocontagiosas, na equipe que executa essa regulação. (2,17) O PCA deve ser monitorado através de indicadores que reflitam adequadamente seus desempenhos,

principalmente no que tange às taxas de infecção hospitalar, a resistência bacteriana e o consumo de antimicrobianos. (16, 18)

O CDC possui critérios que são os parâmetros para o diagnóstico das infecções hospitalares. No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão que faz essa parametrização. O diagnóstico de infecção hospitalar utilizado pelo PCA deve ser epidemiológico e não clínico, visando maior consistência e reprodutibilidade nos resultados. A resistência bacteriana segue os parâmetros estabelecidos pelo *Clinical Laboratory Standards Institute*. Com o avanço dos métodos de identificação de microrganismos, novos mecanismos de resistência são desvelados e conseqüentemente estratégias de tratamento, prevenção e controle da disseminação desses microrganismos devem ser estabelecidas, sendo o PCA uma alternativa que deve ser aplicada.

A denominação Programa de Controle de Antimicrobianos é recente. No ano de 2007 a *Infectious Disease Society of America* (IDSA) determinou objetivos para um PCA e em 2012 definiu o PCA como “intervenções coordenadas designadas a melhorar e mensurar o uso apropriado de antimicrobianos através da melhor escolha do regime terapêutico, incluindo dose, duração de tratamento e via de administração”. (1) No Brasil, em dezembro de 2017, foi publicada pela ANVISA a Diretriz Nacional para a Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, que tem como principal finalidade orientar os profissionais dos serviços de saúde para a elaboração e implementação de seus programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos. (19) Publicações científicas têm demonstrado que programas dedicados à promoção de melhoria na utilização dos antimicrobianos podem otimizar o tratamento das infecções bem como reduzir os eventos adversos associados ao uso desses medicamentos (20 , 21) Esses programas auxiliam na qualificação do cuidado e em melhorias na segurança do paciente, através do aumento da taxa de cura das infecções, redução das falhas de tratamento, aumento da frequência de prescrições de terapia e profilaxia adequadas. (22) Os PCA também auxiliam na redução das taxas de infecção por *Clostridium difficile* e resistência aos antimicrobianos. (15,6) Além dos benefícios supracitados, frequentemente esses programas promovem redução de gastos para a instituição. (22)

O CDC tem baseado os PCA em 6 os elementos centrais: 1) designação de um médico para liderar a execução do programa; 2) suporte financeiro institucional; 3) suporte de tecnologia da informação; 4) educação relacionada a antimicrobianos; 5) compreensão do programa por parte do corpo clínico; 6) ações multidisciplinares coordenadas. (17,23)

Classicamente, o monitoramento dos programas ocorre através do consumo de antimicrobianos, custos e dos processos. (18,19) Monitorar as informações de consumo de antimicrobianos não reflete diretamente o uso apropriado. Determinar a qualidade do uso é uma tarefa adicional aos PCA que requer informações ao nível individual dos pacientes. Não há métricas estabelecidas para quantificar esse tipo de informação, mas essas podem auxiliar na redução global do consumo de antimicrobianos. (18) van den Bosch e colaboradores tentaram determinar indicadores de qualidade para descrever o uso apropriado de antimicrobianos em pacientes com infecção bacteriana que não estavam internados em unidade de terapia intensiva. O grupo encontrou os seguintes indicadores: obtenção de culturas antes do início do antimicrobiano, prescrição de terapia empírica baseada em dado epidemiológico local e recomendações nacionais, descalonamento apropriado e a terapia direcionada ao microrganismo isolado. (24) A redução dos custos hospitalares é consequência da racionalização da utilização dos antimicrobianos, seja decorrente da redução de consumo direto dos antimicrobianos ou por fatores como redução do tempo de internação hospitalar. (25) Os processos monitorados por PCA estão relacionados à adesão às recomendações das diretrizes institucionais, tempo para início de tratamento, descalonamento da terapia, eventos adversos relatados, troca de via de administração (intravenosa para oral), adequação do tempo de tratamento, entre outros. (18)

Objetivo básico de qualquer PCA é a redução do uso desnecessário de antimicrobianos. O monitoramento do consumo dos antimicrobianos estratificados por tipo de medicamento pode auxiliar na identificação de utilização irracional e conseqüentemente é uma das métricas amplamente aceitas para demonstrar o impacto de um PCA. (18,19) Os consumos também podem ser especificados por unidades, equipes ou serviços da instituição, o que auxilia na identificação de nichos para atuação do PCA. A simples proporção de pacientes que receberam algum

antimicrobiano durante a internação já foi utilizada como método de acompanhamento do uso desses medicamentos. Atualmente o consumo pode ser expresso através de uma taxa que relaciona o consumo e os pacientes internados. Os numeradores mais frequentemente utilizados são a dose diária definida (DDD) e dias de terapia (DOT). O CDC passou a adotar a DOT em seu sistema de monitoramento de consumo de antimicrobianos, fato que parece ser uma tendência. (17, 19)

Ainda hoje, não existe um modelo padrão de PCA que deve ser seguido por todas instituições. A literatura reporta práticas e padrões de PCA que têm apresentado resultados na redução da utilização desnecessária de antimicrobianos. O HCPA possui um PCA que atua tentando contemplar as recomendações de sucesso constantes na literatura, porém pouco se avalia o impacto das ações estabelecidas pelo programa no consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana. Faz necessária uma análise das ações desenvolvidas pelo PCA do HCPA, bem como análise minuciosa de seus resultados. Este estudo se propõe a realizar tais análises, visando qualificar o PCA institucional.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Este estudo justifica-se pela necessidade de conhecer de forma mais detalhada o programa de controle de antimicrobianos, o que inclui seus principais indicadores: consumo de antibióticos e resistência bacteriana, visando obter informações para a promoção do uso racional desses medicamentos.

## **4 OBJETIVOS**

### 4.1. Objetivo principal

- Avaliar o programa de controle de antimicrobianos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

### 4.2. Objetivos secundários

- Mensurar o consumo de antimicrobianos no HCPA.
- Identificar fatores que influenciam o consumo de antimicrobianos na instituição e avaliar suas relações.
- Avaliar o impacto do programa na resistência bacteriana.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1 – Fishman N. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:322–7.

2 – Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51–e77.

3 – Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18(3):318-327.

4 – WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2015.

5 – Ashar BH. Make Antibiotics Great Again. *Med Clin North Am* 2018 Sep; 102(5):xix-xx.

6 – Septimus EJ. Antimicrobial Resistance – An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. *Med Clin N Am* 2018;(102):819-829.

7 – Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am* 2018 Sep; 102(5):805-818.

8 – Bush K. Classification of beta-lactamases: groups 1, 2a, 2b, and 2b'. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Mar;33(3):264-70.

9 – Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance ballon at multiple sites. Clin Infect Dis 2002 feb 15;34(4):499-503.

10 – Michael MF, Priem CC. Control at hospital level of infections by methicillin-resistant staphylococci in children. J Hyg (Lond) 1971;69(3):453-60.

11 – Piercy EA, Barbaro D, Luby JP, Mackowiak PA. Antimicrob Agents Chemother 1989; Jan;33(1):128-30.

12 – Raviglione MC, Boyle JF, Mariuz P, Pablos-Mendez A, Cortes H, Merlo A. Ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant Staphylococcus in na acute-care hospital. Antimicrob Agents Chemother 1990 Nov; 34(11):2050-4.

13 – Hoiby N, Jarloy JO, Kemp M, et al. Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistant Shaphylococcus epidermidis. Lancet 1997; 349 (9046):167-9.

14 – Peng Z, jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang YW, Sun X. Update on Antimicrobial Resitance in Clostridium dissicile: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing.

15 – Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008;46(Suppl 1):S19-31.

16 – Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Antibiotic Stewardship Statement for Antibiotic Guidelines – The Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). 2016.

17 – 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>

18 – Brotherton AL. Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. Med Clin N Am 2018;(102):965-976.



19 – BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília, 2017.

20 – Centers for Disease Control and Prevention. Get Smart: Know When Antibiotics Work. <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/>

21 – Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;4:CD003543.

22 – Malani NA, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. American journal of infection control. Feb 2013; 41(2):145-148.

23 – Cunha CB. Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice. Med Clin N Am 2018;(102):797-803.

24 – van den Bosh CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher ME. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. Clin Infect Dis 2015 Jan 15;60(2):281-91.

25 – Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Jul 22;60(8):4840-52.

## 6 ARTIGO 1







































































## **7 ARTIGO 2**

**Artigo aceito para publicação na revista Infection Control & Hospital Epidemiology. DOI:10.1017/ice.2020.1227**



















## 8 CONCLUSÕES

- Programas de controle de antimicrobianos são importantes ferramentas na regulação de antibióticos.
- Não houve variação estatisticamente significativa na tendência de consumo de antimicrobianos no período estudado.
- Durante o período da COVID-19 identificou-se aumento do consumo de antimicrobianos na instituição.
- Azitromicina e amoxicilina clavulanato foram os medicamentos com maior aumento de consumo em áreas com pacientes com suspeita ou confirmação da COVID-19.
- Não identificou-se aumento global na incidência de bactérias resistentes no período do estudo, porém na análise individual dos microrganismos, identificamos aumento das *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos e de *C. difficile*.
- Os programas de controle de antimicrobianos têm importante papel na promoção do uso racional de antimicrobianos e consequentemente na saúde pública.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças infectocontagiosas possuem grande relevância no contexto mundial, sendo a resistência bacteriana aos antimicrobianos um importante problema de saúde pública. A globalização promove a grande circulação de pessoas que consigo podem carregar e transmitir microrganismos patogênicos. O combate à resistência bacteriana é de suma importância, visto que são estimadas 10 milhões de mortes ao ano em 2050, atribuídas à resistência aos antimicrobianos, tornando as infecções causadas por microrganismos multirresistentes a principal causa de morte quando comparadas a outras doenças. Somadas a esse aumento, as perspectivas de desenvolvimento de novos antimicrobianos são escassas, portanto o uso racional desses medicamentos é necessário, visando preservar sua eficácia. O cenário epidemiológico é desfavorável e ações para o enfrentamento da resistência bacteriana e preservação da efetividade dos antimicrobianos, através da regulação de seu uso são pontos cruciais para a contenção da evolução da resistência bacteriana. Nosso estudo demonstrou a importância de um Programa de Controle de Antimicrobianos, o qual tem importante papel no monitoramento e regulação de utilização de antimicrobianos. Além disso, foi possível identificar que fatores externos influenciam de maneira importante o uso de antimicrobianos, em nosso estudo caracterizado pela COVID-19. Os impactos do consumo exacerbado dos antimicrobianos é desconhecido, mas podem ser catastróficos. A manutenção de um Programa de Controle Antimicrobianos ativo mostra-se cada vez mais necessária e indispensável para atuação em um cenário epidemiológico incerto, visando minimizar os danos decorrentes do uso irracional de antibióticos.