



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

Racionalização do uso de antibióticos em unidades hospitalares:  
revisão sistemática da literatura

**Tomaz Veloso Arcelino dos Santos**

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2016



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

Racionalização do uso de antibióticos em unidades hospitalares:  
revisão sistemática da literatura

**TOMAZ VELOSO ARCELINO DOS SANTOS**

Professor orientador: Antônio Raimundo Pinto de Almeida

Projeto de Monografia apresentado à Coordenação do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito parcial à avaliação desse conteúdo curricular da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2016

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor)

Veloso Arcelino dos Santos, Tomaz

Racionalização do uso de antibióticos em unidades hospitalares: revisão sistemática da literatura / Tomaz Veloso Arcelino dos Santos. -- Salvador-Bahia, 2016. 42 f.

Orientador: Antônio Raimundo Pinto De Almeida.

Coorientador: Marco Antônio Rego Vasconcelos.

TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia-UFBA, 2016.

1. Nosocomial Infection. 2. Antimicrobial Agents. 3. Antibiotics. 4. Bacterial Infection. 5. Hospital Infection Rates. I. De Almeida, Antônio Raimundo Pinto. II. Vasconcelos, Marco Antônio Rego . III. Título.

**Monografia:** *Racionalização do uso de antibióticos em unidades hospitalares: revisão sistemática da literatura*, de **Tomaz Veloso Arcelino dos Santos**.

Professor orientador: Antônio Raimundo Pinto de Almeida

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Antônio Raimundo Pinto de Almeida** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Aurea Angelica Paste**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Daysi Maria de Alcantara Jones**, Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

Às Minhas Mãe e Irmãs, Esposa e Filho

## **EQUIPE**

- Tomaz Veloso Arcelino dos Santos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: tomazvelosfamed@yahoo.com.br;
- Professor orientador: Antônio Raimundo Pinto de Almeida. Correio-e: [arufba@gmail.com](mailto:arufba@gmail.com);
- Professor co-orientador: Marco Antônio Vasconcelos Rêgo. Correio-e: mrego@ufba.br.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Antônio Raimundo Pinto de Almeida**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ Ao Doutor Marco Antônio Vasconcelos Rêgo, meu Coorientador, pelo ensino dos primeiros e grandes passos na área de Estatística.
- ◆ À Doutora **Suzy S. Cavalcante**, minha Orientadora tutora, pelas indicações Imprecindíveis ao presente trabalho.
- ◆ Aos Doutores **Aurea Angelica Paste e Daysi Maria de Alcantara Jones**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURA E TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>8</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>31</b>
<b>VII. CONCLUSÃO</b>	<b>33</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>34</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>35</b>



## **ÍNDICE DE FIGURA E TABELAS**

### **FIGURA**

FIGURA 1. Swan Retal/Cultura para ERC Positiva	<b>14</b>
FIGURA 2. Infec. Sanguinea/Swab Retal/Taxa de Adesão	<b>15</b>
FIGURA 3. Pré e Pós Intervenção	<b>16</b>
FIGURA 4. Total de Antibiótico Usado	<b>18</b>
FIGURA 5. Total de Antibiótico Usado por Tipo	<b>18</b>
FIGURA 6. Carac. Clínicas: pré e pós intervenção	<b>22</b>
FIGURA 7. Consumo de ATB: pré e pós intervenção	<b>22</b>
FIGURA 8. Taxa de Resistência Bacteriana	<b>23</b>
FIGURA 9. Taxa de Mortalidade	<b>24</b>
FIGURA 10. Taxa de Infecção por Consumo de Ceftriaxona	<b>25</b>
FIGURA 11. Mudança no Uso de ATB	<b>26</b>
FIGURA 12. Taxa de Infecção por CD x Uso de ATB	<b>27</b>
FIGURA 13. Inc. Mensal de Infec. por CD x uso de ATB de Alto Risco	<b>27</b>
FIGURA 14. Recomendação Terapêutica do Protocolo PEG	<b>28</b>
FIGURA 15. Características das Subpopulações do Estudo	<b>29</b>
FIGURA 16. Tempo de Internação	<b>30</b>

### **FLUXOGRAMA**

FLUXOGRAMA 1. Seleção dos Artigos	<b>11</b>
-----------------------------------	-----------

### **QUADROS**

QUADRO 1. Artigos Incluídos na Revisão	<b>12</b>
--	-----------

### **TABELAS**

TABELA 1. Informação Presente no Artigos	<b>13</b>
--	-----------

## I. RESUMO

**INTRODUÇÃO:** As infecções relacionadas à assistência a saúde atingem milhões de pacientes em todo o mundo, principalmente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento e representam uma das causas de morte em pacientes hospitalizados. Em geral, os antibióticos são prescritos de forma aleatória ou mal administrados, ficando vulneráveis à perda de eficácia prematura através da resistência dos microrganismos. **OBJETIVO:** Avaliar as possíveis diferenças entre uso ou não de protocolos e políticas de manejo de antibióticos, e as implicações destes diferentes manejos através de uma revisão sistemática de literatura. **METODOLOGIA:** O trabalho constitui-se de uma revisão sistemática de literatura para avaliar o uso de protocolos antimicrobianos, tendo como critérios de inclusão artigos escritos em inglês ou português que tivessem comparação de períodos pré e pós intervenção e pesquisados através do pub med e do portal de Periódicos da CAPES/MEC. Foram excluídos artigos que fossem revisão. **RESULTADO:** Foram encontrados 7 artigos que cumpriam os pré-requisitos estabelecidos. Na maioria dos estudos houve diferença entre prognósticos de pacientes tratados com o uso de protocolos na administração da antibioticoterapia, apresentando menores taxas de infecção hospitalar e menor tempo de internação.

Palavras chave: 1. *“nosocomial infection”*. 2 *“antimicrobial agents”*. 3 *“antibiotics”*. 4 *“bacterial infection”*. 5 *“hospital infection rates”*.

## II. OBJETIVOS

### **Geral:**

Avaliar o uso ou não de protocolos na escolha de antimicrobianos em unidades hospitalares e os diversos fatores associados.

### **Específicos:**

- Comparar a evolução clínica de pacientes tratados com ou sem a observância de protocolos para o uso de antimicrobianos em relação à: taxa de infecção hospitalar, tempo de internação, taxa de mortalidade e redução do uso de antibióticos;

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### Introdução

Os antibióticos são drogas poderosas que impedem muitas mortes a cada ano. A medicina moderna se baseia neles como uma rede de segurança. Muitos procedimentos médicos invasivos seriam muito mais perigosos sem antibióticos eficazes. O uso indiscriminado de antibióticos contribui para o surgimento de cepas multidroga resistente, predispondo ao surgimento de infecções de difícil tratamento gerando impactos sociais e econômicos. Os antibióticos são um recurso global precioso que devem ser geridos numa base ecológica sustentável (Outterson, 2014).

#### Epidemiologia

Atualmente, antibióticos ou são prescritos de forma aleatória ou mal administrados, ficando vulneráveis à perda de eficácia prematura através do aumento da resistência, levando ao diagnóstico alarmante de especialistas sobre surgimento de cepas multirresistentes com consequências à saúde pública insanáveis (Outterson, 2014). O aumento da resistência bacteriana a vários antibióticos acarreta dificuldades no manejo de infecções hospitalares e contribui para o aumento de custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais (Owens; Rice, 2006).

As infecções relacionadas à assistência a saúde atingem todo o mundo e representam significativo risco à pacientes hospitalizados. Nos EUA, quase 2 milhões de pacientes desenvolvem infecções hospitalares que levam a 99 mil mortes, a maioria elas por desenvolvimento de resistência bacteriana (IDSA, 2011). No Brasil, a taxa média de infecção hospitalar é de cerca 15%, ao passo que nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa e de 10% (Levy, 2004).

O uso de antibióticos profiláticos é outro fator de risco para o surgimento de cepas bacterianas resistentes, sendo previsto já há muito tempo os seus riscos e malefícios. Mesmo quando adequadamente indicado deve ser utilizado pelo menor tempo possível e precisa ser assim que possível substituída por uma técnica menos perturbadora ecologicamente. Antes de prescreverem antibióticos para prevenir doenças, o médico deveria avaliar os riscos para o paciente e para a comunidade (Sack, 1979).

#### Resistência Bacteriana

A resistência bacteriana aos antibióticos tem bases genéticas e através de genes a bactéria tem expressos os mecanismos bioquímicos que impedem o funcionamento dos

antibióticos. Os mecanismos de resistência das bactérias variam na mesma medida em que novos antibióticos são elaborados. Tais mecanismos podem ser de origem natural, quando fazem parte do código genético da bactéria, ou adquirido, quando o gene da resistência é incorporado ao material genético da bactéria vindo do meio externo (Tavares, 2014).

Os mecanismos bioquímicos de resistência bacteriana se expressam por seis principais mecanismos de ação:

1º Inativação enzimática da droga por meio de bloqueio ou modificação da estrutura do antimicrobiano por enzimas produzidas por bactérias, como no caso dos beta-lactâmicos e as enzimas beta-lactamases produzidas por *Estafilococos*;

2º Alteração da permeabilidade às drogas que necessitam de uma determinada concentração nos locais de ação para ter seu mecanismo de ação implementado, como nos casos dos antibióticos glicopeptídeos e a *Staphylococcus aureus*, pela alteração das porinas nas membranas externas;

3º Alteração de sistema de transporte na célula, como no caso dos aminoglicosídeos que necessitam de condições aeróbias para gerar fluxo de elétrons e permitir a entrada dos antibióticos, como ocorre com a *P. aeruginosa* na qual mutações no metabolismo energético da membrana alteram o transporte dos aminoglicosídeos através desta.

4º Retirada ativa da droga do meio intracelular na qual genes expressam proteínas localizadas na membrana citoplasmática da bactéria, e estas fazem a efluxo da droga, como no caso da tetraciclina e a *H. influenzae*;

5º Alteração do receptor da droga, como na resistência ao beta-lactâmicos observada em cepas de *N. gonorrhoeae* através da diminuição da afinidade dos beta-lactâmicos pelas proteínas ligadoras de penicilina;

6º Modificação do sistema metabólico e síntese de vias metabólicas alternativas, quando por exemplo se implementa a impermeabilidade à sulfonamidas pela *P. aeruginosa* (Tavares, 2014).

#### Poáticas e Protocolos de Uso de Antimicrobianos

Os protocolos de uso de antibióticos são guias terapêuticos que têm por objetivo estabelecer critérios claros de diagnóstico e os algoritmos de tratamento de doenças infecciosas bacterianas, com as doses adequadas dos medicamentos associadas aos mecanismos de monitoramento clínico em relação à efetividade do tratamento, promovendo o uso racional dos antibióticos e evitando o progresso da resistência aos antibióticos através de prescrição adaptada para o diagnóstico. Idealmente, o diagnóstico

correto permitiria aos médicos evitar uso de antibióticos para infecções virais ou para outras patologias não infecciosas, assim como evitar o uso precipitado de antibióticos, como nos casos de febre de origem obscura. Adoção de tal conduta exige educação médica continuada, e devido registro dos resultados para fomento do conhecimento (Nathan, 2014).

No mundo, a Organização mundial de saúde implementou em 2011 um pacote de políticas de combate a resistência antimicrobiana em que continha ações críticas a serem realizadas, como a busca intensa pelo estabelecimento e uso de protocolos no uso de antimicrobianos (WHO, 2015). No Brasil, tal ação se iniciou em 2005 com a implementação do CURAREM (Comitê Técnico Assessor para Uso Racional de Antimicrobiano e Resistência Microbiana), que previa entre outras coisas a necessidade de se estimular a estruturação de programas de uso racional de antimicrobianos nos serviços de saúde.

A política de uso de antimicrobianos foi desenvolvida e implantada em vários países e envolve estratégias, tais como: seleção de antibióticos para o formulário terapêutico, restrição de utilização por meio da determinação de antibióticos, aprovação previa, protocolos clínicos, avaliação pós-prescrição, rotação de antibióticos, terapia sequencial e educação continuada (Wilton et al, 2002; Fishman, 2006).

#### IV. METODOLOGIA

O trabalho constitui-se de uma revisão sistemática de literatura para avaliar as possíveis diferenças entre o uso de antibióticos de modo monitorizado e padronizado versus uso sem essa abordagem, e as implicações destes diferentes manejos em unidades hospitalares através de uma revisão sistemática de literatura.

A coleta de dados ocorreu entre março do ano 2015 e maio de 2016, sendo usados os seguintes descritores: “*nosocomial infection*”, “*antimicrobial agents*”, “*antibiotics*”, como *mesh Major Topic*, e “*bacterial infection*” e “*hospital infection rates*”.

Foram incluídos artigos científicos pesquisados através do PubMed e do Portal de periódicos da CAPES/MEC, possuindo portanto artigos de diversas fontes agrupadas nestes dois buscadores ( do John Wiley & Sons, Inc., Cengage Learning, Inc., Springer Science & Business Media B.V., MEDLINE/PubMed, SciVerse ScienceDirect Journals, Directory of Open Access Journals (DOAJ) , U.S. National Library of Medicine), que tenham correlação ao tema “uso de antibióticos de modo protocolar versus uso sem essa abordagem, e as implicações destes diferentes manejos em unidades hospitalares” e programas de controle de antibióticos.

Foram excluídos artigos com mais de 5 anos; que não estavam nas linguas inglês ou português; que fossem artigos de revisão; artigos que não estavam disponíveis gratuitamente ou acessíveis na base de dados do portal CAPES/MEC; artigos que não tiveram como foco a análise da infecção hospitalar, controle de bacteremias e padrões de uso de antibióticos nas unidades hospitalares. Por fim, foram excluídos artigos que não estavam disponíveis gratuitamente ou acessíveis na base de dados do portal CAPES/MEC.

Inicialmente, todos os grupos de pacientes dos estudos foram analisados quanto à idade, sexo, patologia e dados de admissão, sempre que presentes nos estudos.

Posteriormente, analisou-se as possíveis diferenças entre grupos em uso de antibióticos com uso de protocolos versus uso sem essa abordagem nos diferentes estudos, quando identificada tal inferência.

Foram investigados o tempo do estudo, tempo de internação, mortalidade e qualquer exame microbiológico disponível que indicasse a taxa de infecção por microbios para se estabelecer se houve correlação entre uso de antibióticos de modo protocolar ou não e o índice de infecção hospitalar, e que tipo de interação ocorreu entre estes.

Para efeito de padronização e objetividade dos dados, bem como melhor agrupamento das informações obtidas, foram considerados “uso de antibióticos de modo monitorizado e padronizado”, todo uso que obedeceu a critérios estabelecidos pela Comissão interna de controle de infecção Hospitalar( CICIH), das respectivas unidades, critérios terapêuticos universalmente aceitos como terapia padrão pela OMS, por Grupo de Especialistas da área, ou condutas terapêuticas e normas emanadas da vigilância Epidemiológica pertinentes ao local da unidade Hospitalar.

Foi determinado o número de artigos para análise qualitativa.

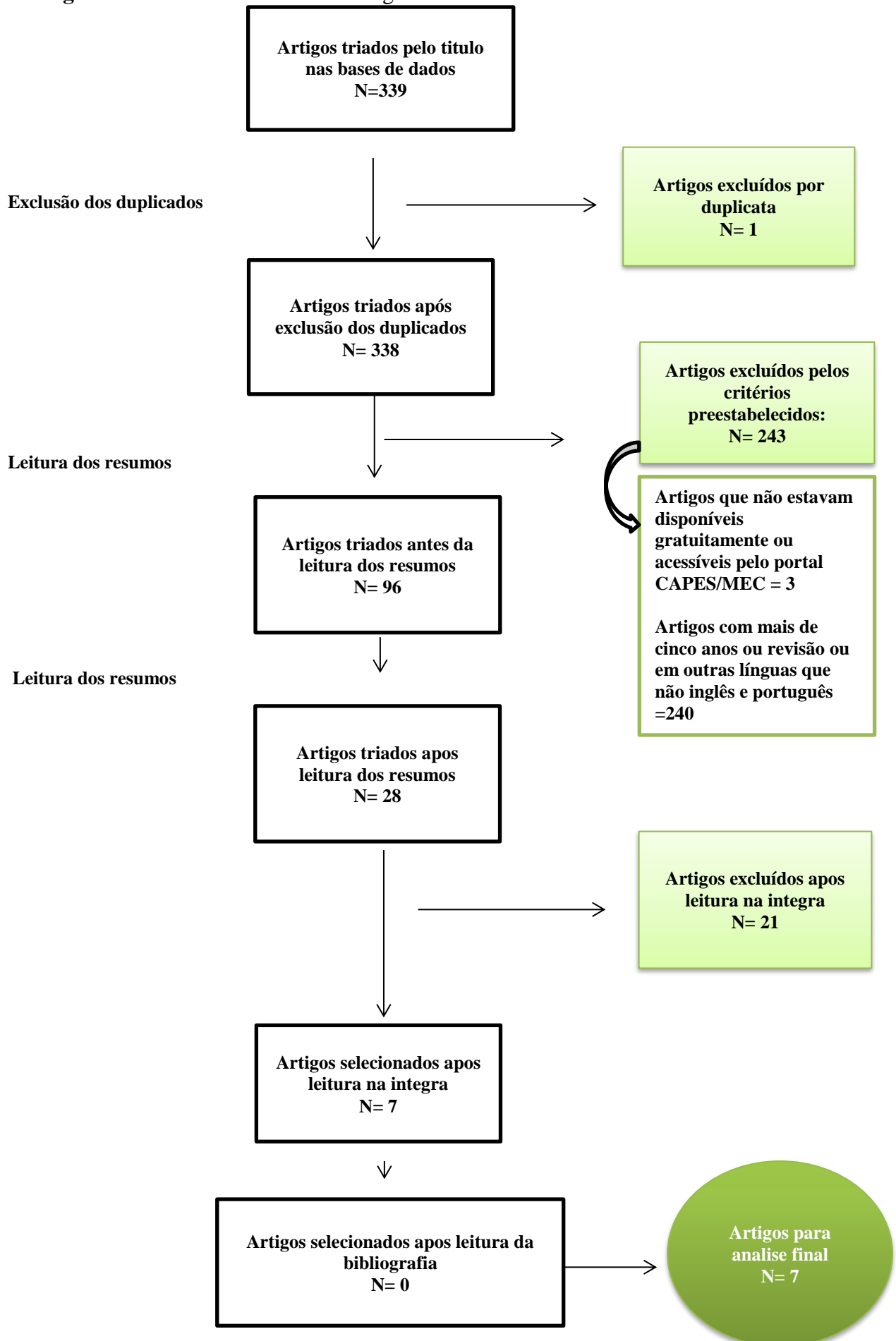
Os dados dos estudos foram extraídos por meio de uma ficha elaborada pelo autor para composição do artigo final.



## V. RESULTADOS

Um total de sete estudos foram identificados para inclusão nessa revisão. A busca na base de dados do Portal Capes foi feita de maneira semelhante ao PubMed. A base de dados Portal CAPES/MEC forneceu 31 artigos, sendo 1 repetido da base do Pubmed.

Foram verificados inicialmente 339 artigos nas duas bases de dado, 308 no PUBMed e 31 no Portal Capes/MEC. Destes, 1 foi retirado por duplicidade; 240 por serem artigos de revisão, terem mais de 5 anos de publicação, serem escritos em língua diferente da inglesa ou portuguesa; outros 3 foram excluídos por não estarem disponíveis gratuitamente ou acessíveis através do Portal da CAPES/MEC. Dos 96 artigos restantes, 89 foram excluídos após leitura por não atender ao foco temático do trabalho, restando 7 artigos incluídos na revisão, como se vê no Fluxograma1 e na Tabela1.

**Fluxograma 1:** Processo de busca de artigos

**Quadro 1: Artigos incluídos na revisão sistemática.**

Nº	TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR	ANO	PAÍS	BASE DE DADO ENCONTRADA
1	<i>Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant... in northern Italy</i>	Viale et al.	2014	Italia	PubMed
2	<i>Antibiotic Self-stewardship: ...Antibiotic Time-outs to Improve Antimicrobial Use</i>	Lee et al.	2014	Canadá	PubMed
3	<i>Implementing an intensified antibiotic stewardship programme...in Germany</i>	Borde et al.	2014	Alemanha	PubMed
4	<i>Impact of a hospital-wide antibiotic restriction policy program...</i>	Antoniadou et al.	2013	Grécia	PubMed
5	<i>Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired Clostridium difficile...</i>	Dancer et al.	2012	Reino Unido	PubMed
6	<i>An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics...</i>	Aldeyab et al.	2012	Reino Unido	PubMed
7	<i>Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy For hospital...</i>	Wilke et al..	2011	Alemanha	PubMed

### **Características dos Artigos e sua Seleção**

Todos os sete estudos selecionados para a revisão foram estudos ambispectivo ou retrospectivo, com grupos não randomizados, publicados em inglês.

Os estudos selecionados envolveram um n de 3050 entre participantes e leitos de hospital(de acordo com o referencial da pesquisa), num tempo total de 220 meses entre pré e pós intervenção.

**Tabela 1: Informações presentes nos artigos selecionados.**

<b>Estudo</b>	<b>N da Amostra</b>	<b>Tempo de estudo (meses)</b>	<b>TIH Com/Sem Intervenção</b>	<b>Tempo de Internação Com/Sem</b>	<b>Mortalidade Com/Sem Intervenção</b>	<b>% Redução Terapêutica Antibiótica</b>
<b>1</b>	1420(L)	30	1,05/0,96	-	-	-
<b>2</b>	46(L)	18	24,2%/19,6%	11/10,2	8,3/7,6	1
<b>3</b>	200(L)	39	0,26/0,18(I)	1	1	11%
<b>4</b>	480(L)	18	6%/5,2%	6/5	-	42%
<b>5</b>	450(L)	25	2,39/0,54	-	-	95%
<b>6</b>	233(L)	78	0,08/0,0047	-	-	17,3%
<b>7</b>	221(P)	12	-	28,3/23,9	14%/26%	-
<b>Total</b>	3050	220	-	-	-	-

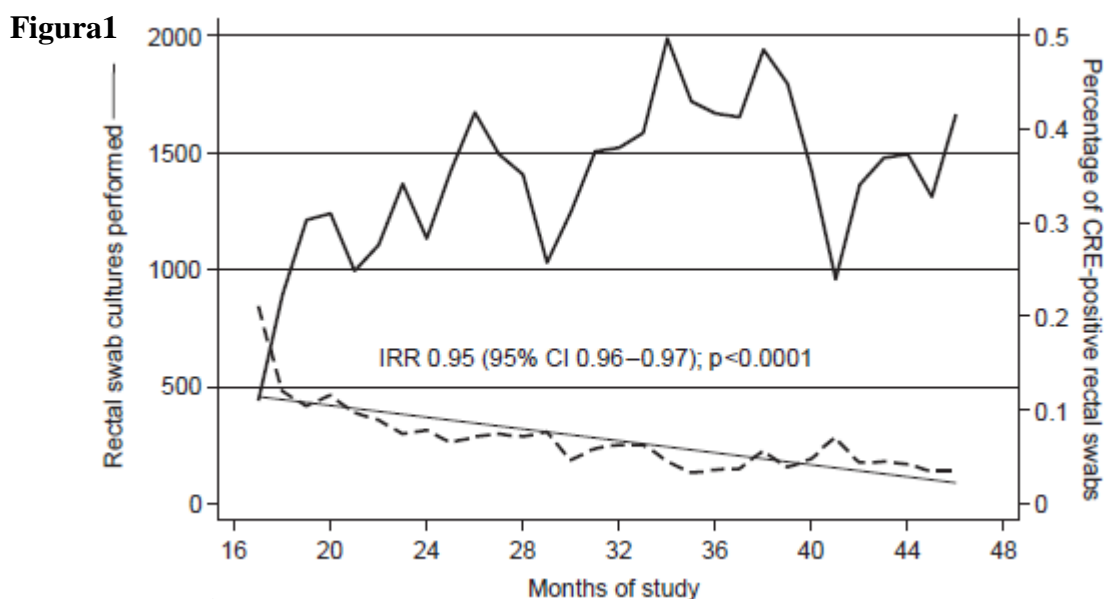
*I-Dado inalterado entre os períodos. L-Leitos. P-pacientes. TIH-Taxa de Infecção Hospitalar.*

Viale et al. (2014), realizaram um estudo quasi-experimental de um programa de controle de infecção multifacetada para reduzir infecção sanguínea (IS-ERC) e a transmissão da infecção por Enterobacterias Resistentes ao Carbapênicos(ERC) em um hospital de ensino universitário com 1.420 leitos durante os anos de 2010-2014, com seguimento de 30 meses. O programa consistiu no seguinte: 1º as culturas de swab retais foram realizadas em todos pacientes internados em unidades de alto risco (unidades de cuidados intensivos, transplante e hematologia) para rastrear a colonização por ERC, ou por quaisquer companheiros de pacientes ERC-positivos em outras unidades; 2º controle dos acompanhantes, geridos com precauções de contato rígidas; 3º A intensificação das programas de educação, limpeza e de lavagem das mãos; e 4º a promoção de um programa de supervisão do regime de uso de antibióticos poupador de Carbapênicos.

As taxas de incidência de 30 meses de culturas retais e infecções sanguíneas ERC-positivas foram analisados com regressão de Poisson. Seguindo o estudo, a taxa de incidência da IS-ERC (redução do risco 0,96, 95% CI 0,92-0,99, p 0,03) e de colonização por ERC (redução do risco 0,96, 95% IC 0,95-0,97, p <0,0001), diminuíram significativamente ao longo de um período de 30 meses.

Após a contabilização de mudanças no censo mensal e percentagem de casos adquiridos externamente (positivo 72 h ou menos da internação), a taxa mensal institucional média de adesão ao procedimento de rastreamento da ERC foi a única variável independente associada com um declínio da incidência mensal da colonização por ERC (p 0,002). A incidência mensal da colonização por ERC era fator preditivo da IS-ERC (p 0,01). A triagem direcionada e controle dos acompanhantes e infectados por ERC, combinados com limpeza, educação e medidas de gestão e controle do uso de antimicrobianos, diminuíram significativamente a incidência institucional da infecção sanguínea (IS-

ERC) e colonização por ERC, apesar da ocorrência de altas taxas endêmicas de colonização das pessoas por ERC na região(Figura1).

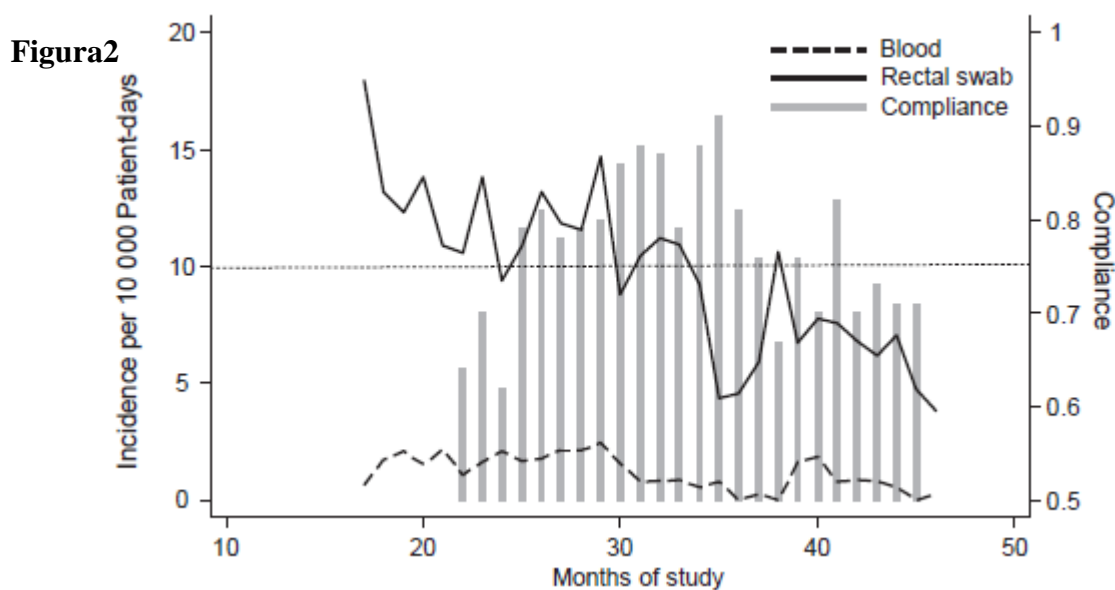


**Fonte:** VIALE et al., 2014, p. 245

Tendências do número de testes Swabs retais realizados por mês(linha sólida, eixo y à esquerda) e o percentual de culturas positivas para Enterobacteriaceae resistente a Carbapênico(linha pontilhada, eixo y a direita). A linha sólida superposta à linha pontilhada indica o declínio significativo na tendência da Incidence Rate Ratio(IRR).

Os dados obtidos pelo estudo sugerem que a efetividade do emprego de programas padronizados de controle de antibióticoterapia associada à uma abordagem multifacetada é viável e podem reduzir as taxas de infecção por ERC numa perspectiva de altas taxas endêmicas de ERC e Enterobacterias produtoras de betalactamase de amplo espectro (EPBAE).

As estratégias implementadas pela instituição da pesquisa foram baseadas em um *guideline* oferecido pela autoridade regional de saúde do local onde a instituição fica na Itália. Depois de iniciado o programa de controle de infecção hospitalar, observou-se uma diminuição da incidência da infecção sanguínea por ERC e as taxas de infecção do hospital voltaram a valores de 2010, sendo demonstrado também que a redução não foi coincidência aleatória, já que a taxa de adesão ao procedimento de rastreamento da ERC estava associada com a redução da incidência mensal de culturas retais ERC-positivos.(Figura2)



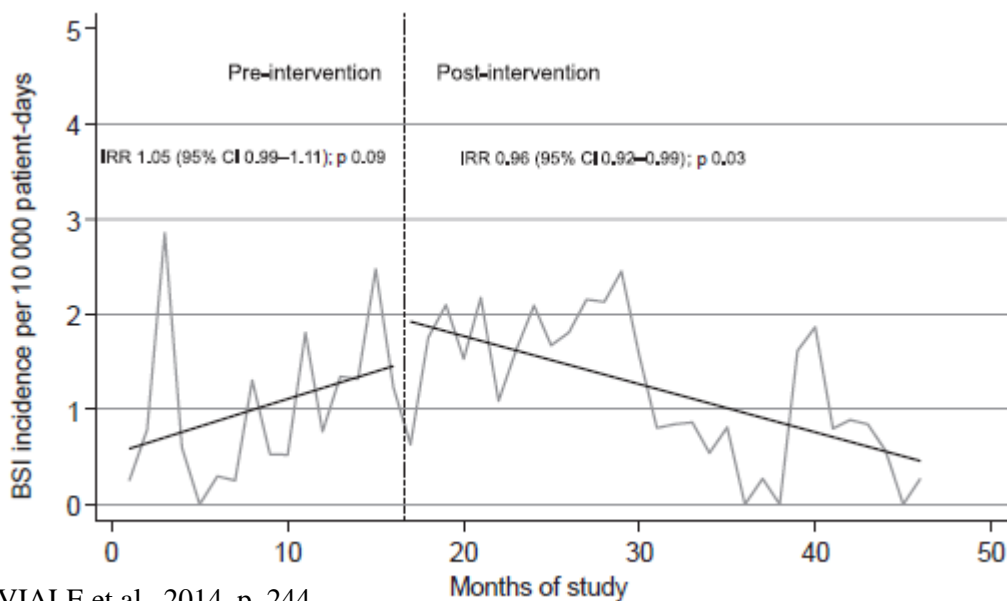
Relação entre as taxas de conformidade institucional para teste de Swabs( barras, eixo y à direita) e incidência mensal de Swabs retais positivos (linha sólida, eixo y a Esquerda) e infecções sanguíneas(linha pontilhada, eixo esquerdo).

**Fonte:** VIALE et al., 2014, p. 245

O estudo apresentou limitações, como utilização de um método de rastreio sem uma amostra universal, como indicado pelo CDC (*Center for Disease Control and Prevention*-Centro de Prevenção e controle de Doenças-EUA), optando por uma triagem segmentada da pessoas e unidades com alto risco de infecção por ERC. A falta dessa triagem universal não permitiu o cálculo definitivo das taxas global de incidência da colonização por ERC das unidades estudadas, sendo estas taxas subestimadas. Além disto, a medida da adesão aos protocolos de rastreio foi baseada principalmente na análise dos relatórios e censos das unidades e em culturas apresentadas. Por fim, o custo benefício do programa de rastrear os acompanhantes semanalmente até serem obtidos 3 swabs negativos não é rentável.

Entretanto, a atual taxa de infecção sanguínea por ERC, escolhida como marcador epidemiológico inexoravelmente ligado a doença infecciosa por ERC, diminuiu significativamente em unidades de alto risco e em todo o hospital no final do período de observação do estudo, o que confirma a eficácia da intervenção(Figura3).

Figura3



Fonte: VIALE et al., 2014, p. 244

Tendências da incidência mensal de infecção sanguínea por Enterobacteriaceae Resistente a carbapênico (IS-ERC) nos períodos de pré e pós intervenção. Um declínio significativo no IRR da IS-ERC durante o período de 30 meses de pós intervenção.

A conclusão a que chegou o estudo foi que uma estratégia global de controle de infecção contra infecções por ERC com base na triagem para colonização por ERC em populações de alto risco, pelo controle e isolamento do contato de pacientes colonizados ou infectados, intensificando a higiene e limpeza, associados a promoção de um programa de supervisão do regime poupador do uso de antibióticos Carbapênicos, e a educação dos pacientes, cuidadores e pessoas da equipe médica, efetivamente reduziram a incidência da infecção sanguínea e a transmissão da infecção por ERC.

Já Lee et al. (2014) realizaram uma intervenção entre de janeiro de 2012 até Junho de 2013, na qual médicos residentes ajustavam a terapêutica antibiótica dos pacientes através de auditorias em tempos de intervalo de atendimento, por duas vezes por semana de tempo, utilizando um *checklist* eletrônico elaborado pela chefia do hospital, enquanto recebiam educação mensal sobre gestão de antimicrobianos.

Os custos de antibióticos foram padronizados e comparados no ano antes e depois das auditorias. O uso foi mensurado naquilo que a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu como doses definidas diárias (DDD), por 1000 pacientes-dias. O uso total de antibióticos bem como a quantidade segmentada de moxifloxacina, carbapenicos, penicilinas antipseudomonas e vancomicina foram comparados usando série temporal interrompida. As taxas de infecção nosocomial por *Clostridium difficile* foram comparadas usando razões de taxas de incidência (IRR).

Os investigadores do estudo incluíram consultores em doenças infecciosas, medicina intensiva, e medicina geral interna com experiência na gestão de pacientes hospitalizados. Foram desenvolvidas

sessões de ensino de 30 minutos que abordaram a importância do manejo responsável de antibiótico, as diretrizes para as doenças infecciosas mais encontradas, e como realizar um auto-manejo dos antibióticos a partir dessas diretrizes fornecidas no *checklist* online. Estas sessões foram dadas mensalmente a todos os membros da equipe que realizaram rodízio na unidade estudada.

Esse checklist online era feito em cada audição intervalada através de um processo passo-a-passo afim de se aproximar de como um especialista em doenças infecciosas poderia auditar prospectivamente e dar um retorno ao profissional. Especialmente 4 antimicrobianos chave foram escolhidos: carbapenicos, moxifloxacina, piperacilina-tazobactam e vancomicina. Ao final de cada mês o uso de antibiótico era revisto de forma qualitativa pelos dados das audições e os resultados eram analisados. Foi usado como período controle para a pesquisa de 1 ano e 10 meses anterior ao período da intervenção.

Taxas de infecção relacionada à ambiente hospitalar por *C. difficile* foram calculadas como o número de casos de PCR- positivos (*polymerase chain reaction*-reação em cadeia da polimerase), por 10000 pacientes-dias. Um caso de infecção Hospitalar era identificado quando os sintomas ocorriam após mais de 3 dias de internação, ou quando havia a readmissão em pacientes que estiveram hospitalizados na unidade dentro dos 2 meses anteriores.

Os resultados principais foram o custo e quantidade de antibióticos utilizado tanto em termos globais e com um foco nas drogas alvo, e as taxas de infecção por *C. difficile* por 10 000 pacientes-dias. Os desfechos secundários foram tempo de internamento, número de transferências mensais da unidade de terapia intensiva (UTI), e mortalidade por 10 000 pacientes-dia.

Durante o período da intervenção, houve 1548 admissões, com 1513 audições realizadas em 1062 infecções envolvendo 679 pacientes. As audições foram feitas em 80% dos casos possíveis. Pneumonia foi a infecção mais comum (25%), seguido por infecção do trato urinário (12%), *C. Difficile* (9%) e Celulite (7%). As 5 classes de antibióticos usadas no início das audições eram: penicilinas (23%), fluoroquinolona (16%), glicopetideos (13%), Betalactâmicos de amplo espectro (12%) e cefalosporina de 3ª geração (7%).

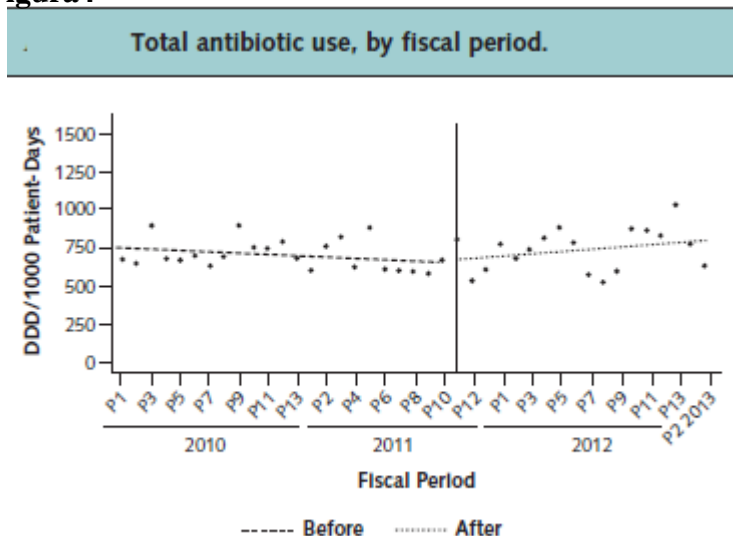
A audição inicial levou a alteração da terapêutica antibiótica em 15% dos casos (154), de infecção auditadas, das quais 55% envolveram somente duração e dose do medicamento, e 45% mudaram a terapia como um todo.

Os custos de antibióticos por unidades reduziram 46%, redução esta devida 78% ao Carbapênico e 22% as demais classes.

Entretanto, o uso total mensal de antibióticos na análise da série pelo tempo não mudou, e teve uma média de 720 DDDs por 1000 pacientes-dias por período ao longo do estudo(Figura4).



Figura4

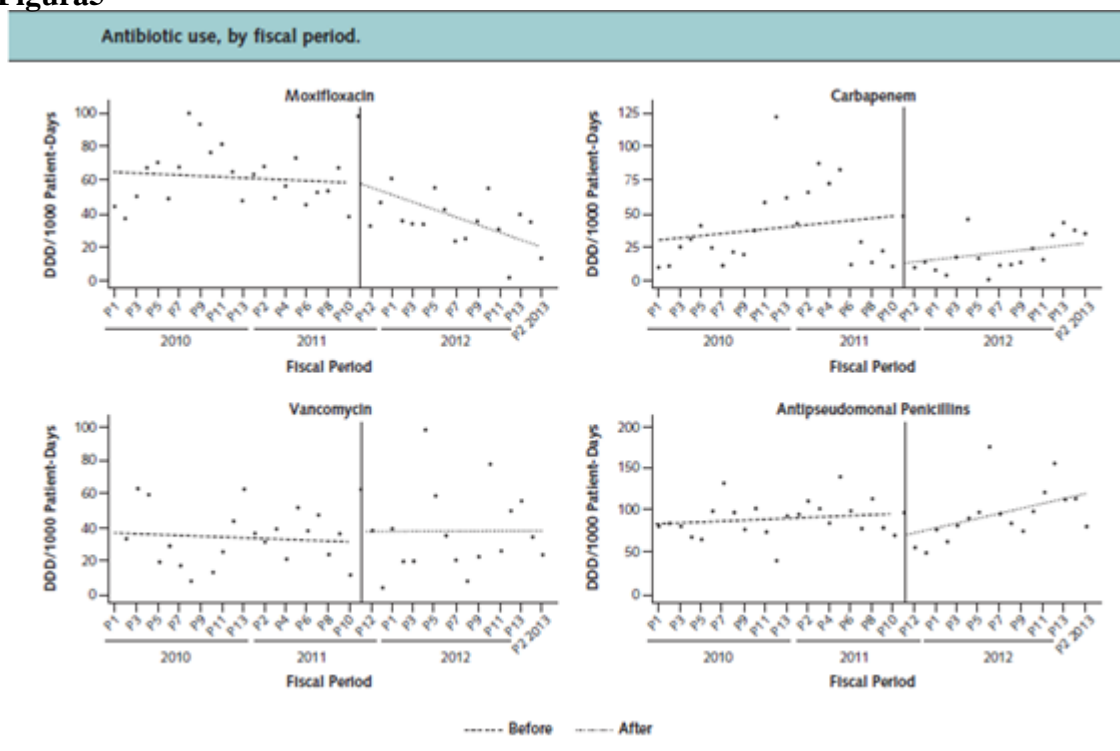


Fonte: LEE et al., 2014, p. 55

O período fiscal iniciou-se em abril de 2010. Existem 13 períodos fiscais no ano financeiro. A linha vertical representa o primeiro período fiscal. As linhas tracejada e pontilhada representam o modelo de séries temporais- linhas preditoras de melhor ajuste antes e depois da intervenção

A única confiável e estatisticamente significante mudança foi a redução no uso do moxifloxacina de -1,9 DDDs por 1000 pacientes-dias por mês (IC 95% -3.8-> -0.02). Houve decréscimo estatisticamente significante no nível de uso de carbapênicos depois da intervenção de 35.4 DDDs por 1000 pacientes-dias, entretanto a mudança pode ter começado antes da intervenção(Figura5).

Figura5



Fonte: LEE et al., 2014, p. 56

O período fiscal iniciou-se em abril de 2010. Existem 13 períodos fiscais no ano financeiro. A linha vertical representa o primeiro período fiscal. As linhas tracejada e pontilhada representam o modelo de séries temporais- linhas preditoras de melhor ajuste antes e depois da intervenção

O estudo apresenta limitações, quais sejam: falta de randomização e de grupo controle temporâneo; o fato de as melhorias observadas nas práticas de prescrição terem sofrido melhoras devido a fatores individuais dos residentes, não necessariamente correlacionados à realização das audições por exemplo; e por fim o fato deste estudo ser de centro único.

Por fim, a intervenção demonstrou que a realização de audições intervaladas e frequentes por meio de *checklist online*, aliadas a sessões educacionais, podem auxiliar na redução tanto dos custos, como otimizar o uso de antimicrobianos, ficando clara a importância da educação específica sobre uso de antibiótico em infecções comuns como uma ferramenta estruturada para revisar e guiar o uso de antibióticos, tendo um potencial de melhorar as práticas prescritivas na futura carreira dos residentes da unidade.

Borde et al.(2014) em seu artigo relataram que a prescrição de Cefalosporina de 3ª Geração e fluoroquinolona tem estado conectada a um aumento na incidência de bactérias gram-negativas produtoras de betalactamase de amplo espectro, de *Stafilococcus Aureus* resistente à meticilina e da infecção nosocomial por *Clostridium Difficile*. Neste sentido, programas de manejo de antibióticos (PMA) podem oferecer ferramentas baseadas em evidências para controlar a taxa de prescrição de antibióticos, influenciando por conseguinte a incidência de infecção nosocomial, contendo o desenvolvimento da resistência bacteriana à multidrogas.

Na Alemanha, país do estudo, o controle de doenças infecciosas e o PMA tem enfrentado problemas particulares, como a falta de especialista e laboratórios de microbiologia e times de controle de infecção terceirizados. Neste estudo procurou-se mostrar que uma intervenção através de um PMA num hospital comunitário pode ser efetivo em direcionar e reduzir o uso de antibióticos de amplo espectro, bem como os índices de resistência bacteriana da unidade.

A intervenção aconteceu num hospital comunitário alemão de 200 leitos, compreendendo diversos setores clínicos, como cardiologia, angiologia, gastroenterologia e infectologia(estre recentemente instalado).

O PMA começou com a indicação de um especialista em doenças Infecciosas. O Objetivo principal do programa foi reduzir as prescrições desnecessárias de cefalosporina de 3ª geração e fluoroquinolona. O uso de penicilina de curto ou amplo espectro foi encorajado como uma alternativa se preciso e possível. Um médico infectologista foi indicado para revisar o guia prático local de manejo de antibióticos, para comunicar as novas recomendações, iniciar consultas e dar retorno às enfermarias, avaliando a evolução do uso de antibióticos hospitalar.

O programa incluiu rondas diárias nas unidades multidisciplinares de cuidado intensivo e no serviço de controle de bacteremia. O guia prático do uso de antibióticos foi aceito em todas as seções clínicas do hospital e estava disponível em versões de bolso. Os dados dos casos de Infecções por *Clostridium*

*Difficile* foram obtidos do banco de dados do Hospital, e cada caso foi verificado para confirmar a infecção e para saber se a infecção teve origem comunitária ou nosocomial, tendo sua incidência calculada em casos por 1000 pacientes dias.

O uso de antibióticos como um todo permaneceu constante se avaliado pelo índice de Dose diária definida(DDD-OMS), mas teve uma redução de 11% se avaliada pelo Índice local de dose diária adaptada(DDA), sendo este uma adaptação da dose antibiótica ao protocolo local. Porém quando se analisou as classes antibióticas previamente já demarcadas como necessária a alteração no manejo, seja de uma classe pela outra na primeira linha de tratamento, ou adição de coadjuvante na terapêutica pré-estabelecida, houve mudanças significativa, como a redução de 33% no uso de cefalosporinas, e de 30% no uso de fluoroquinolonas, contra um aumento de 20% no uso de penicilina. A redução geral no consumo de antibióticos foi significativa, a despeito do insignificante aumento no uso de penicilina.

O tempo de internação e mortalidade hospitalar permaneceram inalterados entre os períodos de pré e pós intervenção. A incidência de infecção nosocomial por *Clostridium Difficile* no período pré intervenção e pós intervenção ficaram respectivamente em 0,26(+ou- 0.18), e 0,18(+ou- 0.06), casos por 1000 pacientes dias, mas essa diferença de 30% não foi estatisticamente significativa, devido provavelmente a já baixa incidência de infecção por *Clostridium Difficile* no Hospital se comparado ao índice nacional do país (0,4 casos por 1000 pacientes dias).

Uma limitação do estudo foi o período de pós intervenção relativamente curto, mas o estudo deixa como conclusão que programas de manejo de antibióticos podem ser facilmente implementados em Hospitais de pequeno porte para otimizar rapidamente as estratégias de uso antibiótico e para melhorar a resposta terapêutica do paciente.

Antaniadou et al.(2013) fizeram um estudo sobre o impacto dos programas de políticas restritivas no uso de antibióticos em um hospital da Grécia, no qual expressa que o uso inadequado e em excesso de antibióticos está levando à emergência de resistência antimicrobiana, impulsionada pela falta de medidas apropriadas de controle de infecção hospitalar e de uso de antimicrobiano.

Em 1998, no Hospital Geral Sismanoglio, de 480 leitos, foi então realizado um estudo de pré e pós intervenção de 18 meses baseado no programa de política de restrição ao uso de antibióticos(PPRA), idealizado pelo ministério da saúde Grego em 1995. O programa consistia em ter um grupo de drogas já conhecidas até aquele momento( cefalosporina de 3ª e 4ª gerações, aztreonam, carbapênicos, quinolonas e glicopeptídeos), e todo antibiótico de amplo espectro que a partir de então fosse descoberto seria então incluído na lista de antibióticos restritos(AR).

Os AR's só poderiam ser prescritos e entregues pela farmácia do hospital após um formulário especial ser assinado pelo médico assistente, e subsequentemente auditado e assinado pelo infectologista do hospital, ou pelo chefe do departamento de infectologia, tendo estes formulários informações sobre o

paciente, suas peculiaridades clínicas, a infecção, o patógeno isolado, terapias antibióticas prévia e tinham de ser renovadas a cada 5 dias de tratamento para serem continuado.

Foi criado o time multidisciplinar antimicrobiano(TMA), composto por dois infectologistas, um microbiologista clínico e um farmacêutico para auxiliar na implementação do programa de Política de Restrição Antibiótica(PPRA), e avaliar prospectivamente as taxas de consumo antibióticos e os prováveis efeitos nas taxas de resistência de importantes bactérias gram-negativas nosocomiais. O programa consistiu basicamente em: 1º- Distribuição de livro de bolso aos médicos do hospital com os protocolos terapêuticos e indicações a serem seguidas pelos médicos assistentes; 2º Audições diárias nas antibioticoterapias pelos Infectologistas, através da análise dos formulários e visita a farmácia do hospital, liberando ou não o uso do antibiótico; 3º-Realização de encontros mensais organizados pelo TMA com os médicos do Hospital para promover um programa educacional em antibioticoterapia face a face.

Os dados sobre o consumo de antibióticos e o padrão de resistência bacteriana de patógenos gram-negativos foram os parâmetros avaliados nos períodos pré e pós intervenção, sendo o consumo de antibióticos em dose diária definida(DDD) por 100 leitos dias, e os patógenos encontrados eram isolados, identificados e feitos os teste de susceptibilidade através do teste do disco de difusão e concentração inibitória mínima, e os resultados foram expressos como percentual de resistência bacteriana.

Durante o Período de Pré e Pós intervenção foram hospitalizados respectivamente 9634, e 10251 pacientes, e o consumo de antibióticos restritos caiu 42% no período pós intervenção(de 16,2 para 9,3 DDD por 100 paciente dias), e 45, 8% se observado somente o AR contra Gram-Negativas, contra uma redução de consumo de antibiótico total de 3,3%(houve aumento de 16, 7% no uso de Antibióticos não restritos). Entretanto a redução no consumo antibiótico poderia ter sido maior se fossem descontados dos dados as 6,1 DDD por 100 pacientes dias referentes a ala de infectologia do hospital implementada recentemente e não existente no período pré-intervenção(Figuras 6 e 7).

**Figura 6** Clinical activity characteristics and antibiotic expenditure during the ‘before’ and ‘after’ recording periods.

	Before (1998)	After (2000)
Active hospital beds, <i>n</i>	419	408
Patients hospitalized, <i>n</i>	9634	10,251
Patient-days (days)	61,290	60,208
Median LOS (days)	6	5
Adherence to order forms (PPS)	NA	78%
Patients on antibiotics (PPS)	39%	45%
Patients on RA (PPS)	7%	4% <sup>a</sup>
Nosocomial infection rate	6%	5.20%
Total antibiotic expenditure (euro)	623,529	571,765
RA expenditure (euro)	329,412	225,588 <sup>a</sup>

LOS, length of hospital stay; PPS, point prevalence survey; NA, not applicable; RA, restricted antibiotics.

<sup>a</sup> $p < 0.05$ .

Fonte: ANATANIADOU et al., 2013, p. 440

**Figura 7** Antibiotic consumption during the ‘before’ (1998) and ‘after’ (2000) recording periods.

	DDDs/100 patient-days			<i>p</i> -Value
	1998	2000		
Total antibiotic consumption	59.9	57.9	3.3% reduction	NS
Non-restricted antibiotics	43.7	51.0	16.7% increase	$p < 0.05$
Restricted antibiotics	16.2	9.3	42.0% reduction	$p < 0.05$
Restricted antibiotics against Gram-negatives	15.7	8.5	45.8% reduction	$p < 0.05$
Third-generation cephalosporins	4.6	3.45	25% reduction	$p < 0.05$
Cefepime	4.3	2.1	51% reduction	$p < 0.05$
Ceftazidime	1.5	1.1	26.6% reduction	$p < 0.05$
Quinolones	2.7	1.5	44.4% reduction	$p < 0.05$
Ciprofloxacin	1.5	1.1	26.6% reduction	$p < 0.05$
Carbapenems	1.0	1.26	20% increase	$p < 0.05$
Aztreonam	0.1	0.2	100% increase	$p < 0.05$
Inhibitors	7.3	9.5	30% increase	$p < 0.05$
First- and second-generation cephalosporins	20.8	16.1	22.5% reduction	$p < 0.05$
Penicillins	3.1	2.0	35.4% reduction	$p < 0.05$
Macrolides	2.7	2.7		NS
Aminoglycosides	6.5	9.0	38.4% increase	$p < 0.05$

DDD, defined daily dose; NS, not significant.

Fonte: ANATANIADOU et al., 2013, p. 441

Houve redução das taxas de resistência bacteriana de um modo geral, embora a taxa de infecção hospitalar permaneceu estável(Figura 8).

**Figura 8** Resistance rates of important Gram-negative nosocomial pathogens during the ‘before’ and ‘after’ recording periods.

	Pseudomonas aeruginosa, resistance rates (%)		Klebsiella pneumoniae, resistance rates (%)		Enterobacter cloacae, resistance rates (%)	
	Before	After	Before	After	Before	After
Number of strains	694	372	213	99	130	64
Gentamicin	52	37 <sup>a</sup>	24	13 <sup>a</sup>	24	10 <sup>a</sup>
Amikacin	49	31 <sup>a</sup>	17	11	11	8
Ciprofloxacin	55	35 <sup>a</sup>	17	16	14	7
Ceftriaxone	NA	NA	29	15 <sup>a</sup>	46	34
Cefepime	56	31 <sup>a</sup>	37	12 <sup>a</sup>	47	10 <sup>a</sup>
Ceftazidime	42	24 <sup>a</sup>	31	15 <sup>a</sup>	44	31
Piperacillin/tazobactam	50	30 <sup>a</sup>	34	20 <sup>a</sup>	39	31
Aztreonam	62	39 <sup>a</sup>	29	16 <sup>a</sup>	47	31 <sup>a</sup>
Imipenem	10	3 <sup>a</sup>	0	0	0	0

NA, not applicable.

<sup>a</sup> $p < 0.05$ .

**Fonte:** ANATANIADOU et al., 2013, p. 441

Por fim o estudo indica a influência positiva do infectologista na prescrição, monitoramento e racionalização da terapêutica antibiótica.

Dancer et al.(2012) afirmam que há preocupações crescentes quanto as infecções hospitalares causadas por *Clostridium difficile*(CD), *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (SARM) e coliformes produtores de b-lactamase de amplo espectro(CPBLAE), já que estes patógenos estão associados ao consumo de antibióticos em ambiente hospitalar, expressando-se através do aumento ou diminuição da propensão a infecção por estes no ambiente hospitalar, como no caso do aumento das taxas de infecção por CD, SARM e CPBLAE quando do uso intenso de Cefalosporias ou quinolonas.

Como resposta às altas taxas de Infecção hospitalar, decidiu-se pela imposição de uma política de antibiótico restritiva banindo da rotina do hospital o uso de cefalosporinas de 3ª geração (ceftriaxona) e quinolonas. Programas de vigilância prospectivos foram implementados para monitorar infecção hospitalar por CD, SARM e CPBLAE, sendo o objetivo primário do programa reduzir o número de infecções por CD.

O estudo aconteceu no Hospital Hairmyres, de 450 leitos em Glasgow, Reino Unido, um hospital especializado em atender adultos e idosos. Foi iniciado um programa educacional encorajando os médicos a reduzir o consumo de cefalosporinas e quinolonas em bases voluntárias, sendo fornecido uma série de material de leitura e aulas semanais para os médicos do hospital. Uma carta resumindo o problema e requerendo a mudança na prescrição antibiótica foi enviada a todos os profissionais de saúde(médicos, enfermeiros e farmacêuticos).

Em dezembro de 2008, o time de controle de infecção(TCI) iniciou a vigilância prospectiva dos casos de Infecção por CD, SARM, e CPBLAE em cada enfermaria, e o consumo mensal de antibióticos foi coletado e registrado em doses diárias definida(DDD) por 1000 pacientes leitos/dias(Figura 9). A prescrição empírica de Ceftriaxona para Sepses e profilaxia cirúrgica foi alterada para amoxicilina, gentamicina e metronidazol.

**Figura 9** Monthly rates of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Clostridium difficile* and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing coliforms and consumption of key antibiotics following introduction of a restrictive antibiotic policy for 2 years.

Date	Rate (/1000 pt-bds)			Consumption (DDDs/1000 pt-bds)							
	MRSA	<i>C. difficile</i>	ESBL-producing coliforms	CFX	GEN	TZP	AMX	AMC	Macro	CIP	MER
Nov. 2007	n/c	n/c	1.220	58.713	19.068	12.210	144.579	274.5	35.64	51.68	13.834
Dec. 2007	n/c	1.883	1.130	83.254	24.800	21.705	223.582	363.147	39.27	96.571	8.005
Jan. 2008	2.078	3.03	1.212	70.515	27.991	12.690	131.861	272.06	43.74	87.654	4.545
Feb. 2008	0.735	1.837	1.377	44.219	21.122	11.601	160.139	336.909	30.83	96.905	8.265
Mar. 2008	1.081	2.972	1.171	54.535	26.867	14.533	138.363	265.243	36.90	52.526	7.881
Apr. 2008	1.130	1.977	1.695	41.612	44.879	15.191	141.310	146.921	33.48	142.045	12.945
May 2008	1.433	2.580	1.147	34.595	40.300	25.281	134.27	247.343	37.20	128.937	8.123
June 2008	0.664	1.993	2.278	31.800	34.333	18.428	122.662	264.233	35.64	150.755	9.255
July 2008	0.751	0.751	1.408	27.509	41.780	19.405	162.473	215.995	32.13	146.747	7.746
Aug. 2008	0.497	0.795	1.889	5.668	20.384	18.505	167.023	177.468	29.26	118.345	4.474
Sept. 2008	0.932	1.553	2.795	4.347	39.675	12.21	257.711	180.944	43.50	82.124	3.364
Oct. 2008	0.870	0.580	1.644	1.692	39.476	12.99	259.62	153.476	44.93	57.411	2.66
Nov. 2008	1.403	1.309	0.842	2.619	60.799	10.773	260.499	172.145	42.46	73.931	4.911
Dec. 2008	1.082	0.541	1.442	2.884	88.33	16.139	505.858	266.805	70.03	68.265	5.858
Jan. 2009	0.802	0.356	0.713	1.912	80.23	12.55	271.684	140.649	47.13	105.17	4.903
Feb. 2009	0.728	0.312	1.04	2.496	64.832	14.376	312.981	182.016	42.59	64.76	3.640
Mar. 2009	0.738	0.277	1.845	1.015	63.653	18.295	254.336	157.300	40.27	50.387	4.612
Apr. 2009	1.375	0.458	0.825	2.933	56.365	18.412	193.52	118.733	43.4	10.503	5.957
May 2009	0.534	0.802	0.98	2.316	70.372	19.126	284.874	117.967	44.81	27.632	6.235
June 2009	1.359	0.291	0.874	1.310	82.343	18.533	248.932	159.02	41.62	30.072	2.184
July 2009	0.559	0.559	1.676	4.376	80.382	25.012	364.97	141.676	29.19	28.305	7.682
Aug. 2009	0.933	1.027	1.587	1.166	71.236	18.029	216.239	165.273	30.19	36.211	9.800
Sept. 2009	0.865	0.288	0.865	0.576	72.220	14.920	281.013	135.62	36.27	27.308	6.966
Oct. 2009	0.765	0.510	1.020	3.188	76.670	14.922	345.761	102.57	37.81	26.87	2.551
Nov. 2009	0.882	0.617	1.323	2.161	93.066	20.67	324.32	125.803	45.85	32.463	2.426

pt-bds, patient-occupied bed-days; DDDs, defined daily doses; CFX, ceftriaxone; GEN, gentamicin; TZP, piperacillin/tazobactam; AMX, amoxicillin; AMC, amoxicillin/clavulanic acid; Macro, macrolides (erythromycin and clarithromycin); CIP, ciprofloxacin; MER, meropenem; n/c, not collected.

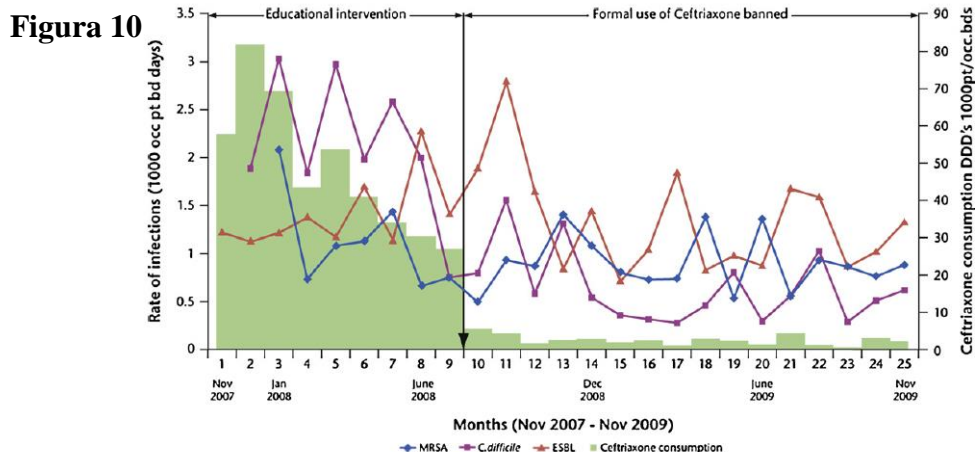
The educational component of restrictive antibiotic policy began in December 2007; formal component of policy was introduced in July 2008.

**Fonte:** DANCER et al., 2012, p. 139

As espécimes coletadas eram enviada ao laboratório quando havia indicação clínica. A infecção hospitalar por CD foi definida como sintomas iniciando-se 48h após admissão, ou com sintomas iniciando-se após no máximo 4 semanas da admissão hospitalar). Pacientes com dados epidemiológicos ou clínicos em falta foram excluídos do estudo.

As taxa de consumo de antibióticos reduziram em 95% para Ceftriaxona e em 72,5% para a Ciprofloxacina no período pós intervenção. As taxas de infecção hospitalar no período pós intervenção reduziram em 25% para SARM, 77% para CD e 17% para CPBLAE, embora a única redução na taxa de infecção hospitalar estatisticamente relevante foi a por CD. O antibiótico mais associado com mudanças temporais na infecção por CD foi o ceftriaxone( taxas de infecção reduziram com a redução do uso deste)(Figura 10).





Hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Clostridium difficile* and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing coliform rates following a restrictive antibiotic policy in a district general hospital over 2 years. pt/occ.bds, patient-occupied bed-days; DDDs, defined daily doses.

**Fonte:** DANCER et al., 2012, p. 140

O estudo chegou a conclusão de que banir o uso de ceftriaxona e ciprofloxacina da primeira linha de prescrição resultou em uma rápida redução das infecções hospitalares por CD, e que protocolos de uso de antibióticos são fundamentais no controle de infecções Hospitalares.

Aldeyab et al.(2012) fizeram um estudo da avaliação do impacto do manejo de antibióticos na redução do uso de antibióticos de alto risco e seus efeitos na incidência de infecção por *Clostridium Difficile* (CD). Este estudo foi realizado no hospital causeway, integrante do complexo hospitalar Northern Health and Social Care Trust, no Reino Unido, um hospital de 233 leitos, através de um estudo de pré e pós intervenção de 78 meses. O objetivo secundário do estudo foi utilizar o estudo como uma ferramenta de classificação de antibióticos de alto risco para otimizar a terapia antibiótica. Os dados sobre infecção por CD foram obtidos do sistema de informação clínica e microbiológica e expressos em 100 leitos/dias, e a presença de infecção por CD foi definida pela detecção de toxinas A e B nas fezes dos pacientes suspeitos. Por antibióticos de alto risco ficou entendido como as cefalosporinas de 2ª e 3ª gerações, bem como as fluoroquinolonas.

A política de manejo do antibiótico começou em janeiro de 2008, e aderência e manutenção à política foi efetivada através de *feedbacks*, audições nas prescrições e requerimentos de pre-autorização de prescrição antibiótica. Os médicos foram encorajados a aderir a política de manejo de antibióticos do hospital e sua aceitação foi observada e registrada através de formulários de procedimento padrão. Os resultados das audições eram compartilhados com os médicos prescritores.

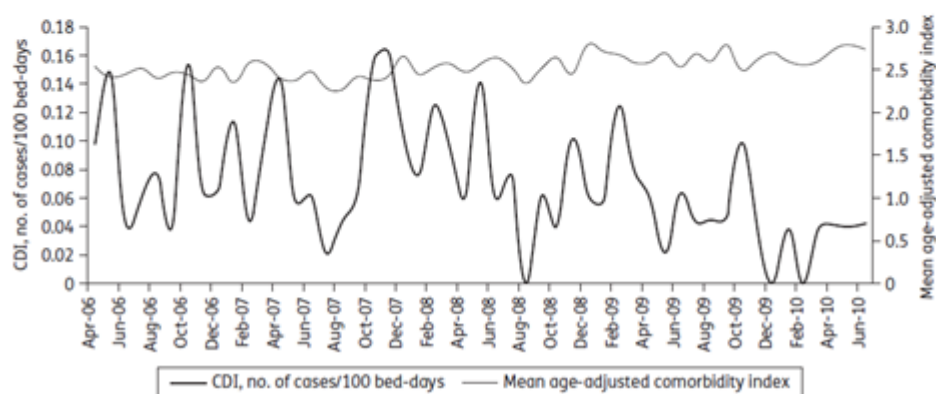
Um total de 320 casos de Infecção por CD foram identificados no hospital durante os 78 meses do estudo. A taxa mensal de infecção por CD foi de 0,8/100 leitos/dias. No período de pré intervenção, houve um aumento significativo no uso de antibióticos classificados como alto risco(Figura 11).



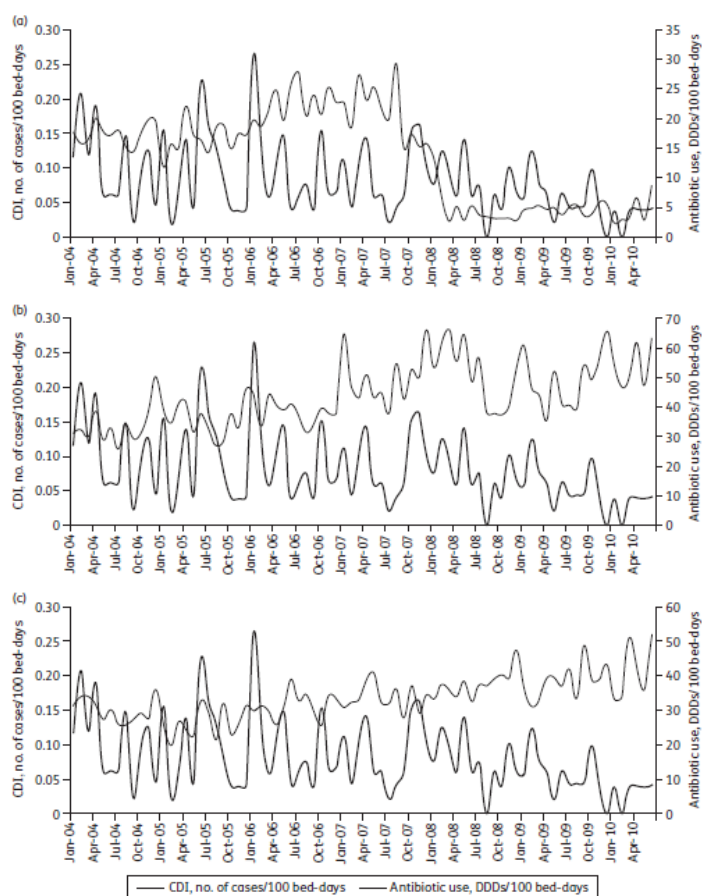
**Figura 11** Changes in antibiotic use after the intervention using segmented regression analysis, Causeway Hospital, January 2004 to June 2010

Antibiotics	Intercept (SE)	Trend (SE)	P value	Level change after the intervention (SE)	P value	Trend change after the intervention (SE)	P value	R <sup>2</sup>
High-risk	16.33913 (0.858485)	0.127907 (0.042300)	0.0034	-17.32837 (1.889594)	<0.0001	-0.156308 (0.081729)	0.0597	0.85
Medium-risk	29.51124 (2.343088)	0.409639 (0.083249)	<0.0001	1.681502 (3.756344)	0.6557	-0.413556 (0.187981)	0.0309	0.45
Low-risk	27.26129 (1.306487)	0.130833 (0.044098)	0.0040	1.433148 (1.802152)	0.4290	0.115238 (0.120102)	0.3404	0.50
Total	73.11165 (3.217255)	0.668378 (0.114308)	<0.0001	-14.21372 (5.157773)	0.0074	-0.454626 (0.258113)	0.0823	0.34

SE, standard error.

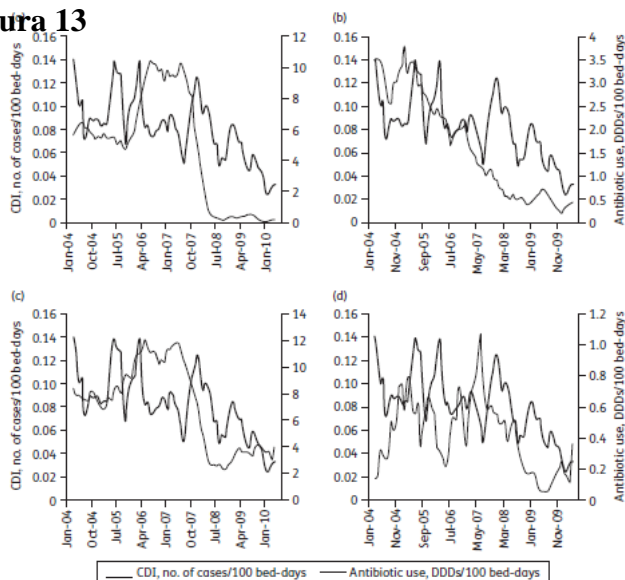
**Fonte:** ALDEYAB et al., 2012, p. 2991

Os resultados mostram que a introdução da política de antibióticos estava associada com uma mudança significativa no nível de uso dos antibióticos de alto risco e no uso total de antibióticos, mas sem significância estatística no nível de uso de antibióticos de médio e baixo risco. Mostraram também que após intervenção não houve modificação significativa no nível da taxa de infecção por CD, mas sim na tendência da taxa (Figuras 12 e 13).

**Figura 12**

Monthly CDI incidence versus use of antibiotic risk groups, January 2004 to June 2010: (a) high-risk antibiotic group; (b) medium-risk antibiotic group; and (c) low-risk antibiotic group.

Fonte: ALDEYAB et al., 2012, p. 2992

**Figura 13**

Monthly CDI incidence versus use of high-risk antibiotic group elements (5 month moving average), January 2004 to June 2010: (a) second-generation cephalosporins; (b) third-generation cephalosporins; (c) fluoroquinolones (mainly ciprofloxacin); and (d) lincosamides (clindamycin).

Fonte: ALDEYAB et al., 2012, p. 2994

As limitações do estudos foram: 1º ausência de preditores disponíveis para melhorar o impacto das medidas de restrição de uso de antibióticos de alto risco; 2º Não se fez possível obter dados sobre caso de infecção por CD severo e as mortalidades consequentes destes; 3º a ausência de dados mais

aprofundados sobre tempo de internamento e mortalidade para melhor avaliar o impacto da intervenção nos resultados clínicos dos pacientes.

Wilke et al.(2011) apresentaram um estudo sobre aderência ou não à protocolos de uso de terapia de antibiótico intravenoso inicial(TAII), para pacientes com pneumonia de origem hospitalar(POH) ou pneumonia associada a ventilação mecânica(PAVM) e suas implicações nos resultados clínicos do paciente, mortalidade e custos do tratamento. Avaliou-se que intervenções terapêuticas antibióticas precoces seriam determinantes nos resultados clínicos dos pacientes.

Os protocolos de uso inicial de antibióticos em pneumonia associada à infecção hospitalar( quando ainda não se tem a confirmação de patógenos específicos), foi obtido da instituição Paul-Ehrlich Gesellschaft (PEG), e do *American Toracic society* (ATS)(Figura 14).

**Figura 14** PEG therapeutic recommendations for HAP/VAP depending on the complicated pathogen risk score (CPRS).

<b>Group I</b> (CPRS = 1 or 2)	Aminopenicillin/BLI or cephalosporin 2/3a <b>or</b> quinolone 3/4 or carbapenem 2
<b>Group II</b> (CPRS = 3 to 5)	Acylaminopenicillin/BLI <b>or</b> cephalosporin 3b/4 or quinolone 2/3 or carbapenem 1
<b>Group III</b> (CPRS = 6 and more)	Cephalosporin 3b/4 <b>or</b> acylaminopenicilline/BLI or carbapenem 1
	<b>Always in combination with either</b> Quinolone 2/3 <b>or</b> aminoglycoside*

\* If the rate of MRSA among the Staphylococcus aureus infections in a given hospital is >30%, the PEG recommends the inclusion of linezolid or vancomycin in the IIAT. According to Pletz et al., the ZEPHYR study showed that linezolid is superior to vancomycin in proven MRSA-pneumonia [32].

**Fonte:** WILKE et al., 2011, p. 317

Foram coletados dados de 5 hospitais (2 universitários e 3 terciários), os quais foram considerados pelo estudo como tendo uma alta aderência ao protocolo em estudo. Juntos a aconselhadores clínicos, foram selecionados pacientes de interesse. Como a POH/PAVM tem sua ocorrência significativa nas unidades de terapia intensiva(UTI), foram utilizadas recomendações do protocolo da PEG para avaliar se uma dada TAII utilizada em UTI seria pertinente ao Protocolo PEG. Somente paciente com 18 anos ou mais de idade foram incluídos no estudo. Os objetivos das análises estatísticas do estudo foram melhora clínica, sobrevivência, tempo de internação, custos e duração da ventilação mecânica.

No total foram obtidos 211,084 dados de pacientes diferentes do ano de 2007, dos quais após filtragem inicial apenas 895 foram selecionados como provavelmente tendo POH. Destes, apenas 221 pacientes se tornaram de fato casos com provável POH/PAVM, sendo 107 casos de aderência ao protocolo PEG e 114 casos de não aderência ao protocolo PEG(Figura 15).

**Figura 15** Baseline characteristics of the two subpopulations in the final analysis set.

Characteristics	Adequate IIAT according to PEG guidelines		p value
	yes	No	
Number of cases	107	114	
Male / female	73 /34	73 /41	
Age (+/- SD)	63.4 (+/- 13.3)	65.2 (+/- 14.0)	n.s.
DRG cost weight (+/- SD)	8.663 (+/- 5.947)	10.071 (+/- 5.882)	n.s.
Type of intervention			
Surgical procedure	102	99	n.s.
Other procedure	5	4	n.s.
Medical	7	4	n.s.
Primary diagnosis (ICD 10 chapter)			
I Infections and parasitic diseases	1	2	n.s.
II Neoplasms	18	15	n.s.
III Blood	3	2	n.s.
VI Nervous system	4	4	n.s.
IX Circulatory system	63	67	n.s.
X Respiratory system	2	2	n.s.
XI Digestive system	4	2	n.s.
XIII Musculoskeletal system	2	1	n.s.
XIV Genitourinary system	1	0	n.s.
XVIII Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not classified elsewhere	0	1	n.s.
XIX Injury, poisoning and other consequences of external causes	16	11	n.s.

n.s. = not statistically significant

**Fonte:** WILKE et al., 2011, p. 319

A melhora clínica de acordo com a adequação clínica à terapêutica TAI do protocolo PEG foi de 81,7%(104 pacientes) entre os pacientes com adequada TAI e 46,6%(103 pacientes) entre os pacinetes sem adequada TAI. As taxas de sobrevivência dos pacientes de acordo com a adequação clínica à terapêutica TAI do protocolo PEG foi de 85,6%(107 pacientes) entre os pacientes com adequada TAI e 73,7%(114 pacientes) entre os pacinetes sem adequada TAI.

O tempo de internação de pacientes com adequadas TAI foi de 23,9, contra 28,3 dias dos que não tiveram a TAI adequada(Figura 16).

**Figura 16** Economic outcomes according to IAT adequacy (deceased patients excluded from analysis). Costs in €.

Means (+/- SD)	Adequate IAT according to PEG guidelines		Difference	p value
	Yes	No		
<b>N =</b>	92	84	--	--
Length of stay, days	23.9 (+/-12.9)	28.3 (+/- 12.7)	-4.5	0.022
Duration of mechanical ventilation, hours	175 (+/- 174)	274 (+/- 223)	-99	0.001
<b>Hospital costs</b>				
Total costs, €	28,033 (+/- 16,574)	36,139 (+/- 20,036)	-8,106	0.006
Total costs ward	3,062 (+/- 3,207)	2,918 (+/- 3,216)	145	n.s.
Total costs ICU	13,308 (+/- 10,706)	18,666 (+/- 12,068)	-5,358	0.003
<b>Drug costs €</b>				
Total drug costs	4,096 (+/- 4,061)	4,833 (+/- 5,585)	-737	n.s.
Drug costs ward	655 (+/- 1,632)	622 (+/- 1,783)	33	n.s.
Drug costs ICU	2,083 (+/- 2,395)	2,372 (+/- 2,412)	-288	n.s.

**Fonte:** WILKE et al., 2011, p. 320

A conclusão do estudo foi de que a adequada TAI de pacientes com POH/PAVM de acordo com o protocolo PEG é clinicamente superior comparada a TAI inadequada. As taxas de sobrevida e de melhora clínica foram significativamente maiores nos pacientes tratados de acordo com as recomendações do protocolo, assim como o tempo de internação e a duração da ventilação mecânica nos pacientes com uma adequada TAI foram significativamente menores que o grupo que não teve a TAI adequada. O mais frequente tipo de inapropriação terapêutica observado foi o uso de monoterapia em pacientes em que o indicado pelo PEG era uma associação antibiótica. Por fim a educação dos médicos quanto a aderência às recomendações e seguimento do protocolo PEG para TAI nos caso de POH/PAVM pode melhorar os resultados clínicos e a adequação terapêutica.

## VI. DISCUSSÃO

Todos os estudos observaram resultados similares com relação ao uso ou não de protocolos quando avaliados em relação à sexo, dados de admissão, assim como idade, com exceção de Wilke et al(2011), que encontraram tendência ao desfecho pior prognóstico, sendo a idade maior que 65 anos um fator de risco para desenvolvimento de Pneumonia Associada ao Ambiente Hospitalar e à ventilação mecânica. Embora os estudos incluídos na revisão não encontraram de modo geral dados relativos a sexo, idade e dados da admissão como possíveis preditores dos resultados clínicos dos pacientes, à exceção de Wilke et al(2011), faz-se necessário que novos estudos venham com tal abordagem de dados para saber se há alguma variável que pode ser foco de atenção na avaliação da escolha da terapêutica antibiótica a ser utilizada.

Os resultados da amostra com relação ao uso ou não de protocolos na escolha de antimicrobianos em unidades hospitalares, comparando evolução clínica de pacientes com relação a Taxa de infecção hospitalar, foi que 85% dos estudos encontraram dados sugestivos de redução da taxa de infecção hospitalar quando do uso de protocolos dos mais variados tipos na administração da antibioticoterapia aos paciente, dados que são corroborados pela vasta literatura científica sobre o tema, embora alguns dos estudos careçam de um n maior para se estabelecer uma significância estatística. Os estudos restantes não obtiveram dados para avaliar tal variável.

Com relação ao tempo de internação, foi verificado que 42% do estudos encontraram dados indicativos de que há uma redução no tempo de internação se comparados os períodos pré e pós intervenção, ou seja períodos em que houve seguimento ou não de protocolos na escolha da antibioticoterapia, enquanto 14% dos estudos não encontraram diferenças nesta variável entre os períodos pré e pós intervenção. Os demais estudos não obtiveram dados para avaliar tal variável.

Já na avaliação da taxa de mortalidade, apenas 28% dos estudos encontraram um redução na taxa de mortalidade entre os pacientes que foram submetidos ao uso de antibioticoterapia com base em protocolos pré-definidos, enquanto que 14% não encontraram diferenças nesta variável entre os períodos pré e pós intervenção. Os demais estudos não obtiveram dados para avaliar tal variável.

Sobre a redução do uso de antibióticos, viu-se que 57% dos estudos incluídos na revisão encontraram dados que revelaram uma redução no uso/consumo de antibióticos no período pós intervenção, com taxas de redução variando de 11 à 95%, enquanto que 14% não encontraram diferenças nesta variável entre os períodos pré e pós intervenção; os demais estudos não obtiveram dados para avaliar tal variável.

Mais da metade dos trabalhos não conseguiram prospectar dados referentes a influência da prescrição atibiótica hospitalar no tempo de internação, redução na prescrição antibiótica e na mortalidade, o que

revela a necessidade de se criar métodos de registro de dados mais fidedignos e duradouros, para melhor direcionar e sustentar políticas de manejo de antibióticos nas unidades hospitalares.

Não foram encontradas publicações sobre racionalização e controle do uso de antibiótico de modo sistemático no Brasil no período prospectado nesta revisão, embora já se saiba há muito das implicações negativas que o mal e exacerbado usos da antibioticoterapia podem ocasionar nos resultados clínicos dos pacientes, o que revela a necessidade de se estimular no seio da academia médica a pesquisa sobre o tema bem como a implementação de protocolos para bem avaliar a questão da resistência bacteriana.

Diante dos dados analisados, conclui-se que fica patente a importância de se implementar de modo sistemático em todas as unidades hospitalares do país programas de racionalização do uso de antibióticos seja pela implementação de protocolos de uso de antibióticos rígidos, com audições diárias na prescrição, com educação continuada dos médicos assistentes, através da criação e fortalecimento das comissões de Controle de Infecção hospitalar, bem como da importância da presença do infectologista no processo de estabelecimento de protocolos e controle do uso de antimicrobianos nas unidades hospitalares Brasil afora.

Por fim, enseja-se a idéia de que o uso protocolar de antibióticos pode ter influências significativas nos resultados clínicos dos pacientes, na sobrevivência, na taxa de mortalidade, no tempo de internação, e também na redução do consumo de antibióticos, o que impactaria tanto nas taxas de resistência bacteriana aos antibióticos como na redução dos custos com medicamentos para o sistema de saúde.

## VII. CONCLUSÃO

1. Foram encontrados 7 artigos que cumpriam os pré-requisitos estabelecidos e formaram a base de dados e informações basilares a confecção desta revisão.
2. Na maioria dos estudos houve diferença entre prognósticos de pacientes tratados com o uso de protocolos na administração da antibioticoterapia com relação principalmente a taxa de infecção hospitalar e tempo de internação.
3. O uso de protocolos e audições constantes nas prescrições antibióticas, bem como a educação continuada do médico assistente parece contribuir substancialmente na busca do controle de infecção hospitalar e na melhora dos resultados clínicos dos pacientes que necessitem de antibioticoterapia intra-hospitalar.

A racionalização do uso de antibióticos passa por uma educação do médico assistente, pelo controle rígido das prescrições, pela presença do infectologista como balizador das prescrições antibióticas, pela criação e aderência à protocolos de uso de antimicrobianos nas unidades hospitalares, assim como pelo ensino e fomento nas unidades educacionais de saúde da importância de se seguir estas rotinas no manejo do antibiótico em ambiente nosocomial.



## VIII. SUMMARY

**Rational use of antibiotics in hospitals: a systematic review.** The health care associated infections affect millions of patients worldwide, especially in underdeveloped and developing countries, and represent one of the causes of death in hospitalized patients. In general, antibiotics are prescribed or random poorly managed way, being vulnerable to premature loss of efficiency through resistance of the microorganisms. **OBJECTIVE:** The aim of this Review is to evaluate the possible differences between use or not of rational prescribing of antibiotics control policies, and the implications of these different management through a systematic review of the literature. **METHODOLOGY:** The study consisted of a systematic review of the literature to evaluate the use of antimicrobials, with the inclusion criteria articles written in English or Portuguese who had compared the pre- post intervention and searched through med pub and portal periodicals of CAPES / MEC. Articles were excluded that were reviewed and over 5 years of publication. **RESULTS:** We found 7 articles that met the established prerequisites. In most studies there was a difference between prognostic of patients treated with the use of protocols in the administration of antibiotic therapy, with lower rates of hospital infection and shorter hospital stay.

Keywords: 1.*nosocomial infection*; 2.*antimicrobial agentes*; 3.*antibiotics*; 4.*bacterial infection*; 5.*hospital infection rates*.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Outterson, K. New Business Models for Sustainable Antibiotics. Centre on Global Health Security Working Group Papers. Working Groups On Antimicrobial Resistance | Paper 1. Londres; 2014.
2. Sack, R. B. Prophylactic Antibiotics? The individual versus the community. *Jonhs Hopkins University. School of Medicine. The New England journal of Medicine.* Vol 300 n° 19; 1979.
3. Nathan, C.; Cars, O. Antibiotic Resistance — Problems, Progress, and Prospects. *The New England journal of Medicine.* 371;19; 2014.
4. Levy, C.E. *Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde.* Brasília: ANVISA; 2004.
5. Owens, RC, JR., Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance. *Clin Infect Dis* 2006; v.42, Suppl 4: S173-81; 2006.
6. Fishman, N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control* 2006; v. 34 (5 Suppl 1): S55-63; discussion S4-73; 2006.
7. Wilton, P.; Smith, R.; Coast, J.; Millar, M. Strategies to contain the emergence of antimicrobial resistance: a systematic review of effectiveness and costeffectiveness. *J Health Serv Res Policy*, v.7, n.2, p.111-7; 2002.
8. Tavares, W. *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico.* 3. ed. Rev. e atual. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.
9. Viale, P., Tumietto, F., Giannella, M., et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect* 2014; 21: 242–247;
10. Lee, T.C., Frenette, C., Jayaraman, D., et al. Antibiotic Self-stewardship: Trainee-Led Structured Antibiotic Time-outs to Improve Antimicrobial Use. *Ann Intern Med.* 2014;161:S53-S58;
11. Borde, J.P., Litterst, S., Ruhnke, M. Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a 200-bed community hospital in Germany. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2014. 43:45–50;
12. Antoniadou, A, Kanellakopoulou, K, Kanellakopoulou, M., et al. Impact of a hospital-wide antibiotic restriction policy program on the resistance rates of nosocomial Gram-negative bacteria. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2013; 45: 438–445;
13. Dancer, SJ, Kirkpatrick, P, Corcoran, DS, et al. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum\_lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 41 (2013) 137– 142;
14. Aldeyab, MA, Kearney, MP, Scott, MG, et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2988–2996;
15. Wilke, KM, Grube, RF, Bodmann, KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy For hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia Is Clinically superior, saves lives and Is cheaper than non Guideline adherent therapy. *Eur J Med Res* (2011) 16: 315-323;
16. *Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives.* IDSA Policy Paper. CID 2011:52. Suppl 5 Infectious Diseases Society of America (IDSA);
17. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. Abril 2015. World Health Organization(WHO).