

Estratégias para racionalização de antimicrobianos em um centro de assistência de alta complexidade em oncologia

Strategies for rationalizing antimicrobials in a high-complexity oncology care center

Estrategias para la racionalización de antimicrobianos en un centro de atención oncológica de alta complejidad

Recebido: 10/04/2022 | Revisado: 19/04/2022 | Aceito: 30/04/2022 | Publicado: 02/05/2022

Annie Elisandra Mesquita de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2165-9210>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: anniefarmahol@hotmail.com.br

Valéria Regina Cavalcante dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1264-8125>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: valregsantos@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Implementar reformulação do formulário de antimicrobianos de uso terapêutico utilizada pelo HOL (Hospital Ophir Loyola), com foco no uso racional dos antimicrobianos de uso restrito no Centro de Terapia Intensiva (CTI). **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa quali-quantitativa, de natureza transversal e caráter retrospectivo, por meio de coleta de dados, utilizando-se formulários de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito, no período de agosto a dezembro de 2018. **Resultados:** Foram avaliados 479 formulários de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito no CTI. Os principais antimicrobianos prescritos foram: meropenem (n = 79; 16.5%), vancomicina (n = 60; 12.7%), piperacilina sódica + tazobactam sódico (n = 60; 12.5%), da ceftriaxona (n = 50; 10.6%) e ciprofloxacino (n = 50; 10.6%) e os mais consumidos em DDD/1000 leitos/dia foram: meropenem, fluconazol, vancomicina, ciprofloxacino, piperacilina sódica + tazobactam sódico e polimixina B. O provável diagnóstico infeccioso, justificando a solicitação do antimicrobiano, foi a sepse (n = 124; 25.9%). A maioria dos pacientes tiveram indicação medicamentosa de forma empírica (n = 396; 82.7%). Os agentes infecciosos, isolados em exames de cultura, mais incidentes foram: *acinetobacter baumannii* e *pseudomonas aeruginosa*. Diante dos resultados, foram estabelecidas as principais alterações nos componentes do formulário de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico. **Conclusão:** Esta pesquisa propôs a reestruturação do formulário de antimicrobianos de uso terapêutico, a fim de aumentar o controle do uso de medicamentos de uso restrito. Uma vez em uso, contribuirá para otimização da utilização racional de antimicrobianos. A implantação do formulário adaptado, resultante como produto desta pesquisa, poderá ser estendido como sugestão para os profissionais de instituições hospitalares que vierem a apresentar interesse em iniciar ações condizentes ao programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Resistência bacteriana; Gestão de antimicrobianos.

Abstract

Objective: Implement a reformulation of the therapeutic use antimicrobial form used by the HOL (Hospital Ophir Loyola), focusing on the rational use of restricted use antimicrobials in the Intensive Care Center (ICU). **Methods:** This is a quali-quantitative, cross-sectional and retrospective study, through data collection, using application forms for antimicrobials for restricted therapeutic use, from August to December 2018. **Results:** A total of 479 forms of request for antimicrobials for restricted therapeutic use in the ICU were evaluated. The main antimicrobials prescribed were: meropenem (n = 79; 16.5%), vancomycin (n = 60; 12.7%), piperacillin sodium + tazobactam sodium (n = 60; 12.5%), ceftriaxone (n = 50; 10.6%) and ciprofloxacin (n = 50; 10.6%) and the most consumed in DDD/1000 beds/day were: meropenem, fluconazole, vancomycin, ciprofloxacin, sodium piperacillin + sodium tazobactam and polymyxin B. The probable infectious diagnosis, justifying the antimicrobial request was sepsis (n = 124; 25.9%). Most patients were empirically indicated for medication (n = 396; 82.7%). The infectious agents, isolated in culture exams, more incidents were: *acinetobacter baumannii* and *pseudomonas aeruginosa*. In view of the results, the main changes were established in the components of the request form for antimicrobials for therapeutic use. **Conclusion:** This research proposed the restructuring of the form of antimicrobials for therapeutic use, in order to increase the control of the use of drugs of restricted use. Once in use, it will contribute to the optimization of the rational use of antimicrobials. The implementation of the adapted form, resulting as a product of this research, may be extended as a

suggestion to professionals from hospital institutions who may be interested in initiating actions consistent with the antimicrobial use management program.

Keywords: Antimicrobials; Bacterial resistance; Antimicrobial management.

Resumen

Objetivo: Implementar una reformulación del formulario de antimicrobianos de uso terapéutico utilizado por el HOL (Hospital Ophir Loyola), con foco en el uso racional de antimicrobianos de uso restringido en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). **Métodos:** Se trata de un estudio cuali-cuantitativo, transversal y retrospectivo, mediante recolección de datos, utilizando formularios de solicitud de antimicrobianos de uso terapéutico restringido, de agosto a diciembre de 2018. **Resultados:** Un total de 479 formularios de solicitud de antimicrobianos de uso terapéutico restringido. se evaluó el uso en la UCI. Los principales antimicrobianos prescritos fueron: meropenem (n = 79; 16,5%), vancomicina (n = 60; 12,7%), piperacilina sódica + tazobactam sódico (n = 60; 12,5%), ceftriaxona (n = 50; 10,6%) y ciprofloxacino (n = 50; 10,6%) y los más consumidos en DDD/1000 camas/día fueron: meropenem, fluconazol, vancomicina, ciprofloxacino, piperacilina sódica + tazobactam sódico y polimixina B. El probable diagnóstico infeccioso, que justificó la solicitud de antimicrobiano, fue sepsis (n = 124; 25,9%). La mayoría de los pacientes tenían indicación empírica de medicación (n = 396; 82,7%). Los agentes infecciosos, aislados en exámenes de cultivo, fueron más incidentes: acinetobacter baumannii y pseudomonas aeruginosa. En vista de los resultados, los principales cambios se establecieron en los componentes del formulario de solicitud de antimicrobianos para uso terapéutico. **Conclusión:** Esta investigación propuso la reestructuración de la forma de antimicrobianos para uso terapéutico, con el fin de aumentar el control del uso de medicamentos de uso restringido. Una vez en uso, contribuirá a la optimización del uso racional de los antimicrobianos. La implementación del formulario adaptado, resultante como producto de esta investigación, podrá extenderse como sugerencia a los profesionales de instituciones hospitalarias que estén interesados en iniciar acciones congruentes con el programa de gestión del uso de antimicrobianos.

Palabras clave: Antimicrobianos; Resistencia bacteriana; Manejo de antimicrobianos.

1. Introdução

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming proporcionou o tratamento e redução das infecções causadas por *Staphylococcus aureus* (Abreu, 2018; Aquino & Silva, 2018), conseqüentemente, se tornaram eficientes aliados no tratamento de infecções bacterianas e contribuíram para reduzir o número de mortes causadas por doenças infecciosas (Aquino & Silva, 2018).

Os antibióticos são uma classe de fármacos utilizados para o tratamento de doenças infecciosas, que diferem uns dos outros quanto as suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, no espectro e mecanismo de ação. Havendo critérios muito importantes que devem ser considerados para que a terapia de doenças bacterianas com antibióticos venha a ser eficaz, para isso, é necessário de que um alvo ligante exista dentro da célula bacteriana, a concentração do antibiótico alcance o alvo em quantidade suficiente e não pode haver ocorrência de inativação ou modificação estrutural do fármaco (Costa & Silva, 2017).

A evolução das principais classes de antibióticos para uso clínico tem sido estudada e aperfeiçoada durante o decorrer dos anos, pois os mecanismos para expressar resistência microbiana estão intensamente relacionados com os mecanismos de ação dos próprios antibióticos, porém, torna a busca por resultados suficientes cada vez mais difícil, devido a capacidade dos microrganismos de inativá-los ou burlá-los, uma vez que, além da resistência natural, as bactérias também possuem a capacidade de sofrer mutações para se auto preservar ou trocar material genético entre linhagens da mesma espécie ou de espécies diferentes (Guimaraes et al., 2010). Assim, é estabelecida a classificação dos principais antibióticos segundo o mecanismo de ação, como:

a) Inibidores da parede celular – Atuam inibindo o peptidoglicano, logo, impedindo sua síntese completa. Uma vez inibida a síntese de parede celular (envolvendo proteínas conectoras de penicilina), autólise enzimática da parede celular pode ocorrer (Aquino & Silva, 2018).

b) Inibidores da síntese ou dano da membrana plasmática - essas moléculas interagem com os lipopolissacarídeos (LPS) presentes na membrana celular, retirando o cálcio e magnésio que tem a função de estabilizar a membrana, desta forma, ocorre a desestabilização, por consequência, gera o aumento da permeabilidade e morte da bactéria (Costa; Silva, 2017; Silva, 2019).

c) Inibidores da síntese proteica nos ribossomos - através dos ribossomos bacterianos é possível inibir ou modificar o processo de síntese de proteínas ou determinando a formação de proteínas anormais, se ligando a uma das subunidades formadoras do ribossomo, impedindo a síntese de enzimas necessárias para o metabolismo e impedindo também o crescimento bacteriano. O ribossomo bacteriano consiste em duas subunidades, 30s e 50s (Costa; Silva, 2017);

d) Alteradores de síntese dos ácidos nucleicos - atuam inibindo a ação da DNA girase e topoisomerase IV bacterinas. Como resultado da inibição enzimática, a síntese da molécula de DNA ou de RNA é comprometida ou de ambos resultando na morte celular (Costa & Silva, 2017).

Atualmente, a resistência aos antimicrobianos é considerada um dos problemas de saúde pública mais preocupantes a nível global, com ameaça de regresso à era pré-antibiótico, o que dificulta o tratamento das doenças infecciosas, com isso os antibióticos têm se tornado menos eficazes (OMS, 2017).

Algumas espécies de bactérias são naturalmente resistentes e podem resistir à ação de um dado antibiótico como resultado de uma característica estrutural ou funcional inerente de dada espécie (Costa & Silva, 2017). Mas, os casos de resistência adquirida são o de maior preocupação, uma vez que esse mecanismo ocorre como resultado de mutações que podem ocorrer durante a replicação celular ou serem induzidas por intermédio de agentes mutagênicos como radiações ionizantes e não ionizantes, agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio adquirida pela aquisição de material genético exógeno anteriormente presente em outros microrganismos, os quais podem conter genes de resistência que são propagados por meio de mecanismos de transferência gênica horizontal, assim como, através da conjugação bacteriana, a transformação e a transdução (Costa et al., 2017; Silveira, 2006).

O uso racional de antimicrobianos

O uso racional de medicamentos (URM) é efetivo quando os usuários recebem o medicamento apropriado para as suas necessidades clínicas, na dose correta, por tempo adequado e com menor custo para a comunidade. Um dos pontos críticos decorrentes do uso irracional de medicamentos é resultado da automedicação, processo no qual há a utilização de múltiplos fármacos, contudo, ainda há problemas como polifarmácia, que se caracteriza pelo uso rotineiro e concomitante de quatro ou mais medicamentos, portanto, ocasionando falhas na adesão de um tratamento eficaz (Mota et al., 2010).

Estes problemas têm sido a origem da preocupação de profissionais, instituições e autoridades de saúde no que diz respeito a falhas ou erros ocorridos no processo de administração de medicamentos, colocando em risco a segurança dos pacientes. Além disso, problemas relacionados ao consumo indiscriminado de medicamentos podem ocasionar sérios danos físicos, sociais, ou psicológicos ao paciente, assim como contribuir para o aumento da morbidade e do tempo de internação hospitalar (Souza et al., 2018).

Por conseguinte, reduzir o uso inadequado de medicação é essencial para manter a eficácia dos antibióticos, além de ser um elemento importante do plano de ação nacional, o qual também visa ampliar a distribuição de remédios para populações que não tem acesso a antibióticos eficazes. Neste caso, os esforços se direcionam em combater o uso deliberado de antibióticos, tão como, aumentar o acesso aos que mais necessitam, no entanto, obedecendo a proposta do uso racional (Laxminarayan et al., 2013).

O uso racional de antimicrobianos conduz ao emprego da escolha mais apropriada do medicamento; adequação de doses; melhor via de administração para o uso do medicamento e associação de fármacos, resultando em menor duração da terapia, consumo de medicamentos de amplo espectro e maior preferência no uso dos antimicrobianos mais específicos (Kanungo et al., 2018; Martins, 2006).

Os hospitais possuem papel fundamental e indispensável na implantação e execução de programas de controle e prevenção de infecções. Desta forma, possibilitando a racionalização dos antimicrobianos, fato de suma importância, pois traz benefícios quanto a redução do tempo das doenças e o período de hospitalização, por conseguinte, resultando em economia para as instituições e para a sociedade (Sete, 2020).

Programa de Gerenciamento de uso de antimicrobianos ou *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP)

O termo *Stewardship*, vem sendo introduzido como um conceito da gestão clínica do uso de antimicrobianos, por meio de uma seleção otimizada da terapia, relacionada com sua duração, dose e via de administração. Priorizando, especialmente, as atividades realizadas pela equipe multiprofissional e com apoio institucional, seguindo políticas e objetivos definidos de acordo com padrões internacionais de segurança do paciente, a fim de incluir medidas para promover o uso apropriado de antimicrobianos (ANVISA, 2019a; Khdour, 2017).

O ASP é um conjunto de planos de intervenções coordenadas e realizadas através de ações desempenhadas por equipes interdisciplinares, as quais visam regular o uso de antimicrobianos nos serviços de saúde, para isso, atuam desde o diagnóstico, e intercaladamente passam pela seleção, prescrição, dispensação adequada dos medicamentos, conscientização das boas práticas de diluição, conservação e administração, além de atuar na educação dos profissionais de saúde, auditoria e monitoramento das prescrições, monitoramento do programa, e até mesmo desempenha medidas intervencionistas, logo, asseguram resultados terapêuticos com mínimo risco potencial e contribuem para prevenir ou retardar o aparecimento de resistência antimicrobiana e a transmissão de agentes patogênicos antimicrobianos resistentes (ANVISA, 2017).

Para criação, implantação e execução do ASP são necessários alguns elementos fundamentais para constituir o Programa de Gerenciamento de Uso de Antimicrobianos dentro dos hospitais, dentre eles estão (ANVISA, 2017, 2019):

- a) Apoio da alta direção: Designando recursos humanos, financeiros, tecnológicos e de suporte à tecnologia de informação.
- b) Responsabilidade: Nomear um time gestor com a equipe interdisciplinar responsável por definir as políticas e normas, bem como as diretrizes gerais, monitoramento contínuo das propostas de melhoria, analisar resultados do programa e definição de responsabilidades para todos os profissionais envolvidos.
- c) Educação: Treinamento continuado para toda a instituição sobre o Programa e sobre as ações estratégicas para setores específicos envolvidos, e ainda, pacientes e acompanhantes. É necessário nomear um profissional especializado e responsável pela melhoria do programa.
- d) Ação: Desenvolvimento de ações para melhoria da prescrição de antimicrobianos que exige a integração do programa com outras áreas através de políticas institucionais que determinem protocolos e boas práticas de prescrição dentro da realidade do hospital. São consideradas as ações estratégicas para melhorar a prescrição de antimicrobianos a auditoria de prescrição de antimicrobianos, auditoria retrospectiva, auditoria prospectiva interdisciplinar e medidas restritivas.
- e) Monitoramento do programa: Através dos relatórios com informações regulares sobre o uso de antimicrobianos e resistência bacteriana. Como indicadores de processo, algumas medidas para mensurar e avaliar o consumo e o uso de antimicrobianos são priorizadas, dentre elas estão:

- Dose Diária Definida (DDD) - É a dose média diária de manutenção do antimicrobiano, expressa em gramas, habitualmente usada por um adulto de 70 Kg, para a principal indicação terapêutica para essa classe de fármaco.
- Dias de terapia (DOT) - É o número de dias em que o paciente recebe um agente antimicrobiano (independente da dose).
- Duração de terapia (LOT) - É o número de dias em que o paciente recebe agentes microbianos sistêmicos, independente do nº de fármacos.

f) Divulgação dos resultados: Devem ser elaborados e divulgados regularmente as informações sobre o programa para todos os profissionais envolvidos com o gerenciamento do uso de antimicrobianos do hospital.

Portanto, em concordância com as normas e padrões recomendados pela ASP, assim como em decorrência da necessidade de gerenciamento do uso de antimicrobianos restritos, tão como os inúmeros dados apontados no desenvolvimento deste trabalho, fez-se relevante realizar a reformulação dos formulários de aplicação de antimicrobianos, a fim de que a implementação de novas regras possam vir a contribuir com o combate do uso indiscriminado de medicamentos tão importantes e necessários para a cura de doenças infecciosas, mas que correm o risco de se tornarem ineficazes se não houver rigoroso controle.

2. Metodologia

O desenvolvimento da pesquisa ocorreu na DCTI (Divisão de Centro de Terapia Intensiva) do HOL, referência em oncologia - credenciado como um Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e Hospital de Ensino pelo Ministério da Saúde. Possui 30 (trinta) leitos para pacientes adultos – estruturados em três unidades (CTI 1, CTI 2 e CTI 3) - para atender pacientes das dezessete clínicas do hospital que necessitam de suporte de tratamento intensivo, abrangendo pacientes de oncologia, nefrologia e neurologia.

Este trabalho consiste em um estudo quali-quantitativo, de natureza transversal e caráter retrospectivo (Gil & Vergara, 2015). Para isto, foi realizada pesquisa de campo com instrumentos de coleta de dados, combinada com a pesquisa documental. Utilizou-se os formulários de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito, elaborados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), e neles estavam contidas as informações dos pacientes internados no CTI do HOL.

Critérios de inclusão: Foram incluídos todos os formulários de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito preenchidos com as informações dos pacientes internados no CTI do HOL, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, em tratamento com antimicrobianos, no período de agosto a dezembro/2018. Não foi levado em consideração o tempo de permanência do paciente no CTI. Critérios de exclusão: Todas os formulários ilegíveis.

3. Resultados

As amostras avaliadas durante o desenvolvimento deste trabalho demonstraram que entre os participantes da pesquisa foi identificada proporção estatisticamente significativa de pacientes do sexo feminino ($n = 115$; 52.8%), quanto em relação à idade, houve diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias dos pacientes, e se apresentaram em um intervalo que variou entre 18 e 91 anos, com média de 53.3 anos.

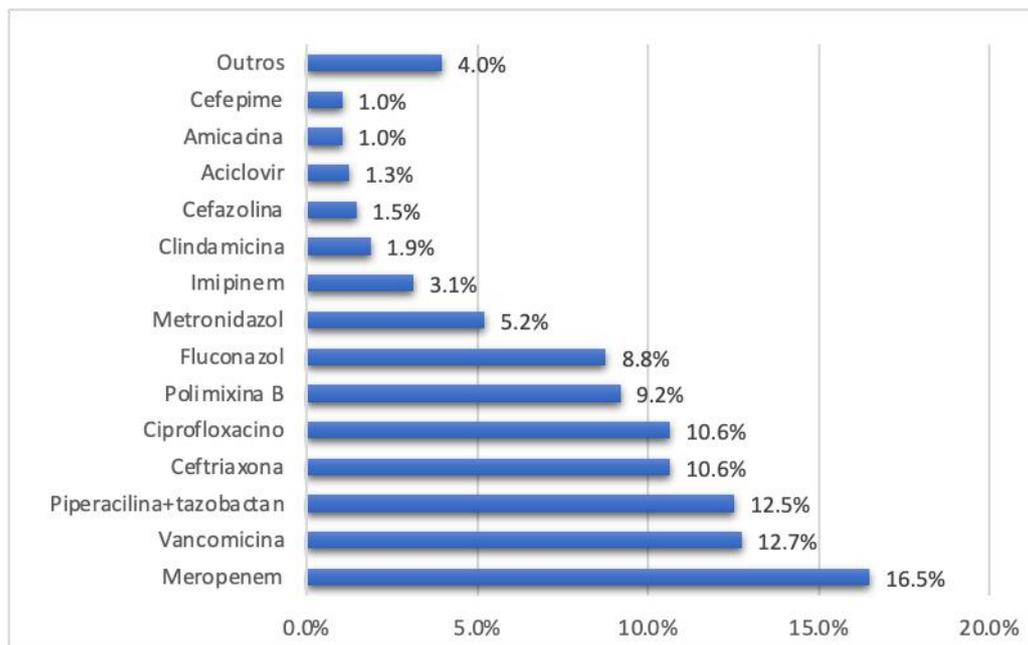
Tabela 1 - Perfil sociodemográfico dos pacientes em uso terapêutico de antimicrobianos.

Perfil sociodemográfico	Pacientes	(N = 218)	Formulários aplicados	(N = 479)
Sexo				
Feminino*	115	52.8%	285	59.5%
Masculino	80	36.7%	180	37.6%
Sem informação	14	6.4%	14	2.9%
Faixa etária				pacientes, CTI/HOL.
< 20	5	2.3%	14	2.9%
20 a 29	17	7.8%	36	7.5%
30 a 39	22	10.1%	54	11.3%
40 a 49	25	11.5%	61	12.7%
50 a 59**	35	16.1%	89	18.6%
60 a 69**	38	17.4%	101	21.1%
70 a 79	28	12.8%	66	13.8%
> = 80	9	4.1%	24	5.0%
Sem informação	30	13.8%	34	7.1%

Fonte: Autores com base no Formulário de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito – CTI do HOL.

Os principais antimicrobianos prescritos em ficha de antimicrobianos aos pacientes admitidos no CTI do HOL, foram o meropenem (16.5%), seguido da vancomicina (12.7%), piperacilina sódica + tazobactam sódico (12.5%), da ceftriaxona e ciprofloxacino (10.6% cada), entre outros. Houve diferença estatisticamente significante entre as proporções de antimicrobianos prescritos, conforme (Figura 1).

Figura 1 - Principais antimicrobianos solicitados para pacientes admitidos no CTI do HOL.



Fonte: Autores com base no Formulário de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito – CTI do HOL.

Assim como descrito anteriormente os principais antimicrobianos mais utilizados em DDD/1000 leitos/dia aos pacientes admitidos no CTI do HOL foram meropenem (1441,6 g), fluconazol (1266,5 g) vancomicina (937,1 g), ciprofloxacino (913,7 g), piperacilina sódica + tazobactam sódico (786,8 g), polimixina B (769 g), entre outros, conforme (Tabela 2). O consumo em gramas, do meropenem e do fluconazol foram os que apresentaram maior incidência. Ressalta-se que foi levado em consideração o número de pacientes/dia no mesmo período de tempo considerado onde estiveram presentes 394 pacientes.

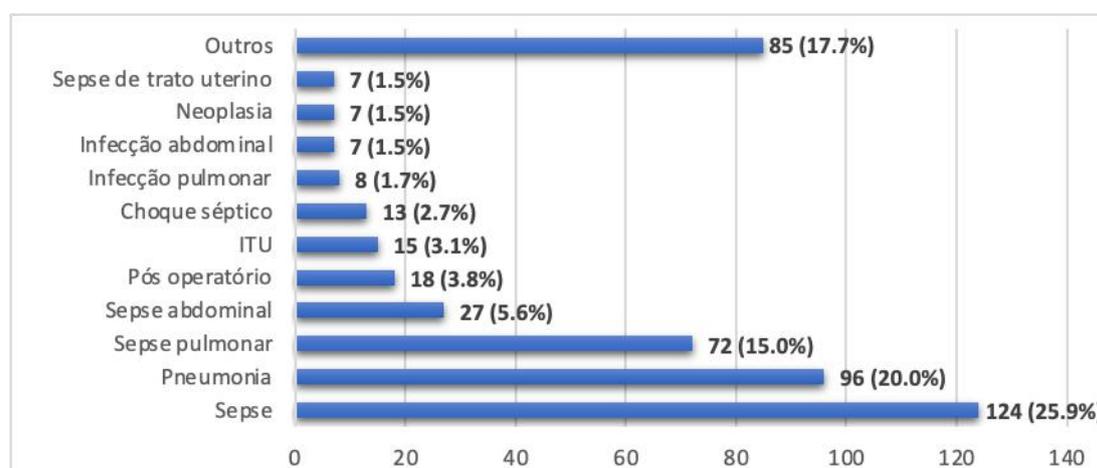
Tabela 2 - Distribuição dos antimicrobianos de acordo com a Classificação ATC/DDD.

Grupo ATC	Antimicrobiano Prescrito	Apresentação	Via de administração	Consumo (unidades)	Consumo (gramas)
J01DH02	Meropenem	1000 mg	PAR	1704	1441,62
J02AC01	Fluconazol	200 mg	PAR	499	1266,50
A07AA09	Vancomicina	500 mg	PAR	1477	937,18
J01MA02	Ciprofloxacino	200 mg	PAR	1440	913,71
J01CR05	Piperacilina+tazobactan	4000+500mg	PAR	1085	786,80
J01XB02	Polimixina B	500.000UI	PAR	909	769,04
J01DD04	Ceftriaxona	1000 mg	PAR	556	705,58
J01XD01	Metronidazol	500 mg	PAR	424	358,71
J01FF01	Clindamicina	600 mg	PAR	355	300,34
J01DH51	Imipinem/cilastina	500 mg	PAR	309	196,07
J01DE01	Cefepime	1000 mg	PAR	304	192,89

Fonte: Autores com base no Formulário de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito – CTI do HOL.

Entre os prováveis diagnósticos infecciosos, os que apresentaram maior incidência foram: sepse (25.9%), seguido da pneumonia (20.0%) e da sepse pulmonar (15.0%), sendo estes os três mais frequentes, (Figura 2).

Figura 2 – Principais diagnósticos infecciosos incidentes, CTI/HOL.



Fonte: Autores com base no Formulário de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito – CTI do HOL.

Em relação à indicação de uso do antimicrobiano, houve proporção estatisticamente significativa de indicações empíricas (82.7%), seguida das indicações específicas (12.1%). Esta variável não foi registrada em 25 fichas (5.2%), entre as pesquisadas.

Entre as indicações específicas, o material do qual foi isolado o agente infeccioso de maior proporção entre os identificados na coleta dos dados, foi a secreção traqueal (41.4%). Não foi possível a avaliação estatística nesta variável, devido a um grande número de fichas sem preenchimento das informações (43.1%), (Tabela 3).

Tabela 3 - Principais formas de indicação de antimicrobiano, CTI/HOL.

Indicação de uso	Frequência	% (N=479)
Tipo de indicação		
Empírica*	396	82.7%
Específica	58	12.1%
Sem identificação	25	5.2%
Material isolado		n = 58
Secreção traqueal	24	41.4%
Urocultura	5	8.6%
Hemocultura	4	6.9%
Secreção de Ferida Operatória	1	1.7%
Swab axilar	1	1.7%
Sem identificação	25	43.1%

Fonte: Autores com base no Formulário de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito – CTI do HOL.

Os principais estudos microbiológicos solicitados foram através de culturas (n = 176; 36.7%) e/ou bacterioscopia (n = 41; 8.6%). Entre as culturas solicitadas ou em andamento, a hemocultura (n = 149; 84.7%) e a urocultura (n = 136; 77.3%) foram as mais requisitadas, apresentando diferença significativa em relação aos demais exames realizados. Também foram realizados exames de secreção traqueal (57.4%), sangue (18.8%) e SWAB (2.3%), entre outros. Já em relação a bacterioscopia foi evidenciado que os exames mais solicitados foram a Urocultura (n = 40; 97.6%), a secreção traqueal (n = 32; 78%) e a Hemocultura (n = 31; 75.6%), (Tabela 4).

Tabela 4 – Principais exames solicitados no CTI/HOL.

Estudo microbiológico	Frequência	% (N=479)
Exame solicitado ou em andamento		
Cultura	176	36.7%
Bacterioscopia	41	8.6%
Cultura solicitada ou em andamento		n = 176
Hemocultura*	149	84.7%
Urocultura*	136	77.3%
Secreção traqueal	101	57.4%
Sangue	33	18.8%
SWAB	4	2.3%
Outras	6	3.4%
Bacterioscopia		n = 41
Urocultura*	40	97.6%
Secreção traqueal**	32	78.0%
Hemocultura***	31	75.6%
Sangue	11	26.8%
SWAB	3	7.3%
Outras	1	2.4%

Fonte: Autores com base no Formulário de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito – CTI do HOL.

Entre os exames de cultura realizados, foram isolados 55 agentes infecciosos. Os mais frequentes foram *Acinetobacter Baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* (n = 13; 24.1% ambas), seguidos da *Klebsiela Pneumoniae* (n = 10; 18.5%) e da *Enterobacter* e *Staphylococcus haemolyticus* (n = 3; 5.6% cada), entre outros. Não houve proporção estatisticamente significativa de nenhum microrganismo, entre aqueles isolados nos exames realizados, como demonstrado na (Tabela 5).

Tabela 5 - Principais agentes infecciosos isolados em culturas e/ou bacterioscopia, CTI/HOL.

Avaliação dos micro-organismos	Frequência	% (N=479)
Agente infeccioso isolado		
Sim	55	11.3%
Não	425	88.7%
Microrganismo isolado		n = 54
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	13	24.1%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	24.1%
<i>Klebsiela Pneumoniae</i>	10	18.5%
<i>Enterobacter</i>	3	5.6%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	5.6%
<i>Burkholderia</i>	2	3.7%
<i>Escherichia Coli</i>	2	3.7%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	3.7%
<i>Candida Glabrata</i>	1	1.9%
<i>Estafilococcus</i>	1	1.9%
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	1.9%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1.9%
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1.9%
Sem informação	2	3.7%

Fonte: Autores com base no Formulário de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico restrito – CTI do HOL.

4. Discussão

Durante o decorrer desta pesquisa, foram levantados os parâmetros demográficos dos pacientes, os quais revelaram que o número de mulheres admitidas no CTI é maior do que o do público masculino, diferente de estudos anteriores que avaliaram o perfil do uso de antibacterianos, Mali *et al.* (2018) identificaram que (n = 119; 60%) eram homens, na pesquisa de Anand *et al.* (2016), (n = 717; 66,6%) eram do sexo masculino e (n = 359; 33,4%) do sexo feminino. Lopes (2016) também evidenciou que a quantidade total de homens internados no Pronto Socorro em Brasília, Distrito Federal, é expressivamente maior do que a quantidade total de mulheres

Um dos fatores também abordados por este trabalho foi em relação a faixa etária dos pacientes participantes; observou-se variação entre 18 a 91 anos. A idade média de todos os pacientes foi de 53 anos. Outros estudos também relacionados ao tema abordado nesta pesquisa mostraram uma idade média semelhante de pacientes de cerca de 50 anos com diferença mínima na idade média de homens e mulheres. Ressalta-se que dados semelhantes foram observados na pesquisa de Castro (2019) onde pacientes em uso de antimicrobianos possuíam média de idade de 55,7 anos \pm 16,2. Já no estudo de Anand *et al.* (2016), os pacientes que receberam altas doses de antimicrobianos, enquanto faziam tratamento na UTI, apresentaram idade que variou de 18 a 98 anos, logo, a idade média de todos os pacientes foi de 52,9 \pm 16,9.

Em relação ao volume de prescrições de antimicrobianos, o meropenem (16,5%) foi o mais prescrito no formulário de antimicrobiano de uso terapêutico restrito, seguido da vancomicina (12,7%), piperacilina sódica + tazobactam sódico (12,5%),

ciprofloxacino e ceftriaxona (10,6%). Diferentemente do que aponta o estudo desenvolvido por Santos et al. (2020), o qual a partir do formulário de solicitação de antimicrobianos de uso restrito, constatou que a vancomicina (40%) foi o mais prescrito para os pacientes participantes de seu estudo, logo em seguida foram enumerados: meropenem (28%), cefepime (22%) e ceftazidima (10%). Para esses autores, o manejo correto destes medicamentos de modo restrito pelas instituições hospitalares é importante pois possibilita o avanço e conscientização do uso racional de antimicrobianos.

Os principais antimicrobianos mais consumidos em DDD/1000 leitos/dia no período de estudo aos pacientes admitidos no CTI do HOL foram o meropenem (1441,62 g), fluconazol (1266,50 g) vancomicina (937,18 g), ciprofloxacino (913,71 g), piperacilina sódica + tazobactam sódico (786,80 g), polimixina B (769,04 g). Este perfil de uso de antimicrobianos observado na presente pesquisa apresenta diferença de estudos anteriores. Souza et al. (2017) identificaram o meropenem como o fármaco mais prevalente com 19,8%, seguidos de amicacina (9,5%), polimixina E (8,2%) e polimixina B (7,4%). Na pesquisa de Gandra (2018) a amicacina (17%) foi o agente antimicrobiano mais comumente prescrito, seguido pelo meropenem (12%), ao avaliar UTI neonatal na Índia. Contudo para sepse adquirida na comunidade, piperacilina sódica + tazobactam sódico (17,5%) foi o medicamento mais prescrito. Na opinião de Frieri (2017) a resistência antimicrobiana em patógenos bacterianos é um desafio associado à alta morbimortalidade, pois os padrões de resistência a múltiplas drogas em bactérias Gram-positivas e negativas são difíceis de tratamento e podem até não conseguir com antibióticos convencionais. Segundo Karkman (2018) a utilização indiscriminada de antimicrobianos tem sido relatada em várias partes do mundo como uma adversidade bastante atual.

Anteriormente, foi apontado no decorrer desta pesquisa que a solicitação de antimicrobianos para tratamento de sepSES (n = 124; 25,9%) apresentou elevada incidência como diagnóstico infeccioso mais provável, seguido de pneumonia (n = 96; 20%). Contrariamente o que relata o estudo desenvolvido por Santos (2016), o qual relata maior incidência do uso de antimicrobianos no tratamento de infecções das vias aéreas inferiores (n = 15; 30%), seguido por doença do sistema nervoso central e sepse, (n = 6; 12%) para ambos.

Foi constatado que em (n = 250; 91,2%), dos casos o tratamento inicial foi empírico e assim permaneceu em (n = 219; 79,9%), mesmo após a realização de exames ou evolução do quadro, fato que demonstra aproximação com os resultados obtidos por esta pesquisa, a qual demonstrou (n = 396; 82%). Embora haja a possível adoção de uma terapia empírica, esta requer parâmetros rígidos e justificativas clínicas pertinentes, portanto, tal fato justifica números idênticos quando comparações são levantadas entre estudos diferentes, Logo, em consonância com este contexto, ressalta-se que a cada dia fica mais desafiador realizar a escolha do antimicrobiano adequado, pois destaca-se que a terapia empírica inadequada com antimicrobianos tem se tornado mais frequente, gerando o aumento da resistência antimicrobiana. A probabilidade de sucesso terapêutico é uma questão multifatorial, e tais probabilidades podem limitar as considerações com relação a resposta em terapias antimicrobianas, já que muitas variáveis críticas podem deixar de ser analisadas, conseqüentemente, podendo vir a gerar influências negativas na resposta ao medicamento (Lopes, 2016; Cabral 2018).

A realização do exame de hemocultura é essencial para a detecção de infecções na corrente sanguínea, uma vez que fornece a identificação do agente etiológico e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, dando maior certeza na conduta terapêutica (Foletto et al., 2019). Deste modo, esta pesquisa, aborda a hemocultura como principal estudo microbiológico solicitado (149; 84,7%), seguido de urocultura (136; 77,3%) e secreção traqueal (101; 57,4%). No estudo de Dantas et al. (2015) nas infecções hospitalares, a cultura foi solicitada antes do início do tratamento em 59% (61) dos casos e depois em 78% (18).

Constatou-se que dos pacientes admitidos no CTI do HOL, alguns apresentaram agente infeccioso isolado (n = 54; 11,3%). Da mesma forma, na pesquisa de Santos (2016) observou-se que houve crescimento de microrganismos com predomínio de *Staphylococcus aureus* e *Hafnia alvei*. O mesmo fato ocorreu no estudo retrospectivo, transversal, realizado por

Costa et al. (2016), a fim de analisar a incidência de bactérias, o perfil de sensibilidade e a resistência apresentada por elas. As bactérias Gram-positivas mais incidentes isoladas em todos os materiais biológicos, incluindo hemoculturas, coletados para cultura durante o ano de 2015 foram: *Staphylococcus epidermidis* (30,39%), *Staphylococcus aureus* (21,55%), *Staphylococcus hominis* (13,82%) e *Staphylococcus haemolyticus* (13,82%). As bactérias Gram-Negativas mais incidentes nas coletas de materiais clínicos do ano de 2015 (Jan-Dez) foram *Escherichia coli* (29,12%), *Klebsiella pneumoniae* (26,21%) e *Pseudomonas aeruginosa* (22,65%). Nas hemoculturas ainda houve uma incidência de *Acinetobacter baumannii* em 10,34% das amostras de sangue, número próximo ao obtido por esta pesquisa, a qual apresentou 11,3% de incidência. Tendo em vista este contexto, sinaliza-se que, para a seleção da terapia inicial com os antimicrobianos, deve ser feita a identificação dos pacientes internados na UTI para a obtenção das culturas bacterianas apropriadas antes da administração de antibióticos, sendo essencial a confirmação da infecção e a identificação dos patógenos responsáveis (Melo et al., 2019).

Das variáveis estudadas foi observado que não houve registro de informação de ajuste de dose conforme função renal nos formulários de antimicrobiano de uso terapêutico restrito, para apoio em relação aos ajustes de dosagem necessários de fármacos que afetam a função renal, portanto, as recomendações geradas por este trabalho objetivam subsidiar medidas de prevenção para resistência microbiana de modo a contribuir como uma das ações destinadas ao controle de uso de antimicrobianos.

Diante dos resultados e da lista de antibióticos prioritários que devem ser monitorados nos hospitais com leitos de UTI foi possível recomendar os antibióticos que devem ser submetidos a análise pelo médico infectologista através da dispensação por meio de senha, e ainda definir normas e recomendações para dispensação desses medicamentos, estabelecendo a proposta das seguintes mudanças na ficha de antimicrobiano de uso terapêutico restrito (Quadro 1).

Quadro 1 - Estrutura da Ficha de Antimicrobiano de Uso Terapêutico.

Nº	Componentes do Formulário	Elementos Abordados	Proposta de Alteração	Justificativa
1	Identificação	Ficha de antimicrobiano de uso terapêutico restrito	Ficha de antimicrobiano de uso terapêutico	Define no geral como o formulário específico que necessita ser preenchido pelo médico e encaminhado a farmácia, juntamente com a prescrição para que seja dispensado por senha ou não o antimicrobiano.
2	Tempo de Tratamento	10 dias de tratamento	7 dias de tratamento	Durante o período do estudo a CCIH preconizou que a validade da ficha de antimicrobiano prescritos terão validade de no máximo até 7 (sete) dias de tratamento.
3	Identificação do Paciente	Nome, registro, clínica, leito, gênero, idade, e data de internação	Nome, registro, clínica, leito, gênero, data de nascimento*, peso* e data de internação	São elementos básicos da prescrição: *DATA DE NASCIMENTO: Conforme protocolo institucional de identificação do paciente. *PESO: inserido na avaliação clínica. O peso corporal é utilizado para o cálculo de dosagem e ajuste de dose do medicamento.
4	Antimicrobiano Solicitado	Antimicrobiano, dose, via de administração, intervalo entre doses, Em uso ou usou outros antimicrobianos, será iniciado outro antibiótico em associação.	Antimicrobiano, dose, via de administração, intervalo entre doses, creatinina plasmática*, insuficiência renal*, uso ou usou outros antimicrobianos, será iniciado outro antibiótico em associação.	A Informação se o paciente possui insuficiência renal aliada ao resultado de exame laboratorial de creatinina plasmática e dados de elementos básico da prescrição, com base nas equações que podem mensurar a taxa de filtração glomerular, contribui para o cálculo de posologia do medicamento.

5		Diagnóstico de base	Diagnóstico de base	-----
6	Diagnóstico Infeccioso	Diagnóstico infeccioso: subjetivo	Diagnóstico infeccioso provável: comunitária ou Infecções relacionadas a assistência	A origem da infecção ou a microbiota do local da infecção - importante para definir a terapia antimicrobiana, pois o agente infeccioso e o foco primário podem ser diferentes. Possibilitando com que seja mais objetiva a informação do prescritor.
7		Informação ausente	Protocolo de sepsse	Atendimento com manejo priorizado para início de antibioticoterapia intravenosa de largo espectro.
8	Estudo Microbiológico Solicitado ou em Andamento	Estudo microbiológico em andamento: Bacterioscopia, cultura	Informação microbiológica: gram +, gram -, fungos	A antibioticoterapia depende do local da infecção, ou a prevalência de microorganismos no CTI do hospital. Presumindo o agente infeccioso em tratamento empírico ou em resultado de bacterioscopia: o tratamento pode ser eficaz para Gram + ou Gram -, ou anaeróbios ou outros de amplo espectro .
9	Indicação de Uso	Indicação de uso: terapêutica empírica, terapêutica específica	Terapêutica empírica, terapêutica específica	-----
10	Justificativa	Justificativa para escolha do antimicrobianos	Justificativa para escolha do antimicrobianos	-----
11	Observações dos Profissionais	Parecer do farmacêutico	Parecer do farmacêutico	-----
12		Parecer da CCIH	Parecer do médico infectologista	-----
13	Classificação dos Antimicrobianos	-Antibióticos liberado mediante a ficha de antimicrobiano; – Lista de medicamentos do Hol desatualizada pela “nova padronização”.	Antibióticos liberados por senha- uso restrito	Lista de medicamentos antimicrobianos a ser dispensados mediante autorização da CCIH. Antimicrobianos incluso no monitoramento nacional do consumo de antimicrobianos como elementos essenciais na UTI que possuam leitos adultos dos hospitais brasileiros.
		-Antibióticos liberado mediante a ficha de antimicrobiano; – Lista de medicamentos do Hol desatualizados pela “nova padronização”.	Antibióticos liberados mediante ficha de antimicrobianos	Atualização dos medicamentos liberados por ficha de antimicrobiano de uso terapêutico incluindo o medicamento padronizado no HOL.

Fonte: Estratégias para racionalização de antimicrobianos em um centro de assistência de alta complexidade em oncologia.

Apresentado a seguir, (Figura 1). Denominado de Formulário de Antimicrobianos de Uso Terapêutico, o qual se apresenta como um conjunto de medidas que reúnem os medicamentos recomendados para serem aplicados na solicitação de antibioticoterapia de quaisquer medicamentos antimicrobianos padronizados, no HOL, e neste, é incluído os que estão na categoria de uso restrito, os quais necessitam de aprovação da CCIH para serem dispensados pelo farmacêutico, e por conseguinte, enquadrados pela política de controle de antimicrobianos, assim como defendido no programa de uso racional.

Figura 1 - Formulário de solicitação de antimicrobianos de uso terapêutico – adaptado.

 <p>HOSPITAL OPHIR LOYOLA COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR FICHA DE SOLICITAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS DE USO TERAPÊUTICO (Solicitação válida para o período máximo de 07 dias - Usar uma ficha para cada antimicrobiano prescrito)</p> 			
1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE			
Nome: _____			
Registro: _____		Clínica: _____ Leito: _____	
Gênero () F () M	Data de nascimento: ____/____/____	Peso: _____ Kg	Data de internação: ____/____/____
2. ANTIMICROBIANO SOLICITADO			
Antimicrobiano: _____			
Dose: _____ () Oral () Sonda () Parenteral		Intervalo entre as doses: _____	
Tempo previsto de uso (máximo de 7(sete) dias): _____ INSUFICIÊNCIA RENAL () Sim () Não Creatinina: _____ mg/dL			
O paciente já está em uso ou usou outros antimicrobianos? () Não () Sim Especificar: _____			
Será iniciado outro antimicrobiano em associação? () Não () Sim Especificar: _____			
3. DIAGNÓSTICO DE BASE:			

4. DIAGNÓSTICO INFECCIOSO PROVÁVEL			
4.1 INFECÇÕES COMUNITARIAS:			
() Infecção de vias aéreas superiores	() Infecção do Trato Urinário	() Infecção do SNC	
() Pneumonia	() Infecção pélvica ginecológica/mamária	() Infecção oftálmica	
() Gastroenterite aguda	() Infecção do aparelho reprodutor masculino	() Sepsis clínica	
() Pele e partes moles	() Infecção óssea articular	() Outros _____	
4.2 INFECÇÕES RELACIONADA A ASSISTÊNCIA:			
() Pneumonia associada a ventilação Mecânica	() Infecção de Sítio Cirúrgico incisional	() Infecção do SNC pós cirúrgica	
() Infecção primária da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada	() Infecção de Sítio Cirúrgico profunda	() Infecção osteo articular pós-cirúrgica	
() Infecção do trato urinário relacionado a sonda vesical	() Sepsis clínica	() Outros _____	
5. PROTOCOLO DE SEPSE () Sim () Não			
6. INFORMÁTICA MICROBIOLÓGICA: () Gram + () Gram – () Fungos Material: _____			
() Terapêutica empírica () Terapêutica específica:			
7. JUSTIFICATIVA PARA ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO SOLICITADO			

Data ____/____/____		() Solicitação Inicial () Renovação de pedido Tempo total de uso : _____	
8. SERVIÇO DE FARMÁCIA			
Data e horário de recebimento: ____/____/____ às ____ hs		1ª dose a ser administrada: ____ hs	
B.1 PARECER DO FARMACÊUTICO: () Solicitação Inicial () Renovação:			

Data de avaliação: ____/____/____ às ____ hs		Assinatura e carimbo	
9. PARECER DA CCIH			

Data de avaliação: ____/____/____ às ____ hs		Assinatura e carimbo	
10. CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS:			SENHA: _____
10.1 ANTIMICROBIANOS LIBERADOS MEDIANTE SENHA: Anfotericina B lipossomal, Ertapenem, Imipenem+cilastatina, Linezolid, Meropenem, Micafungina, Polimixina B, Tigeciclina, Vancomicina.			
10.2 ANTIMICROBIANOS LIBERADOS MEDIANTE PREENCHIMENTO DE FICHA DE ANTIMICROBIANOS: aciclovir, ampicilina, amoxicilina+ácido clavulânico, anfotericina B, azitromicina, ceftriaxona, cefepime, cefazolina, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, fluconazol, ganciclovir, gentamicina, isoniazida+rifampicina, ivermectina, levofloxacino, metronidazol, moxifloxacino, oseltamivir, oxacilina, penicilina G potássica, Piperacilina+tazobactam, pirimetamina, sulfadiazina, sulfametoxazol+trimetoprima e todos os antimicrobianos não padronizados pela CFT do HOL.			

Fonte: Estratégias para racionalização de antimicrobianos em um centro de assistência de alta complexidade em oncologia.

Este Formulário apresenta potencial para ser implementado como uma ferramenta interdisciplinar que tem a finalidade de contribuir com as normas e rotinas supervisionadas pela CCIH, viabilizado de forma mais clara e objetiva, enquanto na falta de um sistema informatizado eficaz, as referências de dados que contribuem para a dispensação do antimicrobiano prescrito, o qual, o controle de uso racional é necessário como etapa essencial nos programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos. Uma vez em uso, esta ficha de solicitação de antimicrobianos, na aplicação da prática clínica, vem a ser potencializada como um dos elementos fundamentais dentro de um programa de racionalização de antimicrobianos.

5. Conclusão

Este trabalho foi desenvolvido visando atender as necessidades de reorganizar e implementar o formulário de antimicrobianos de uso terapêutico com a definição dos medicamentos de uso restrito de forma a auxiliar o médico infectologista integrante da CCIH e o profissional farmacêutico a ter, com celeridade, os dados e referências clínicas para realizar a análise técnica das informações de forma a corroborar para o alcance do objetivo de controlar o uso de antimicrobianos.

Salienta-se a importância da implementação na prática profissional, se aplicado de modo criterioso, a ficha de antimicrobiano de uso terapêutico traz informações necessárias que podem vir a gerar otimização terapêutica, além de contribuir com dados para que seja elaborado o protocolo clínico com recomendações de linhas gerais para o tratamento dos principais diagnósticos infecciosos no hospital e, também, colaborar para dar iniciativa ao desenvolvimento de estratégias de otimização antimicrobiana no CTI do HOL, conforme proposto no Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos.

Uma vez em uso, o novo formulário de solicitação de antimicrobianos, desta vez, já com as devidas adaptações propostas (Figura 1), contribuirá para o uso racional de medicamentos de uso restrito, sem mencionar o fato de que, tal protocolo poderá ser estendido como sugestão para os profissionais de instituições hospitalares que apresentem interesse em aderir e a iniciar ações ao o programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos.

Inferese, por fim, a necessidade de mais estudos direcionados a buscar dados para contribuir com a implantação de outras ações a serem praticadas dentro da realidade do Hospital e aplicadas no desenvolvimento de estratégias para o uso racional de antibióticos, e assim, alcançar melhores resultados.

Referências

- Barros C. A. (2018). Antimicrobianos: Estudo de sua utilização em um hospital do Noroeste Fluminense. Niterói. <https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/7587/Barros%2C%20Carla%20Abreu%20de%2C%202018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2007) Medidas de prevenção e controle de resistência microbiana e Programa de uso racional de antimicrobianos em serviço de saúde. Módulo 1: Antimicrobianos – Bases teóricas e uso clínico. https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm
- Agência Nacional De Vigilância Sanitária. (2017). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/>.
- Agência Nacional De Vigilância Sanitária. (2018) Nota Técnica GVIMS/GGTES nº 05/2019 revisada: Orientações para a notificação nacional das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), Resistência Microbiana (RM) e monitoramento do consumo de antimicrobianos. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-no-05-2017-revisada.pdf/view>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2019a). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Brasília. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/planonacional--para-a-prevencao-e-o-controle-da-resistencia-microbiana-nos-servicos-de-saude>.
- Anand N., Nagendra N.I.M., Advaita M.V., Thaikattil N.J., Kantavar K.A., & Anand S. (2016). Antimicrobial agents' utilization and cost pattern in an Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in South India. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 20(5), 274–279. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.182200>
- Cabral L.G., Meneses J.P., Pinto P.F.C. & Furtado G.H. (2018). Racionalização de antimicrobianos em ambiente hospitalar. *Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica.*, v. 16(1), 59–63.
- Castro K.M. (2019). Gestão de antimicrobianos pelo Programa Stewardship em um hospital público de ensino: análise da implantação. 2019. 73 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem.
- Collignon P., Beggs J.J., Walsh T.R., Gandra S. & Laxminarayan R. (2018). Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *The Lancet. Planetary Health*, 2(9), e398–e405. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30186-4)
- Costa B.S. & Sonehara I.Y. (2019). Superbactérias e os desafios no desenvolvimento de novos antimicrobianos. xv mostra de trabalhos de conclusão dos cursos do ccbs. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Presbiteriana Mackenzie.
- Costa A.L.P. & Silva A.C.S. (2017). Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, 7(2), 45. <https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>

- Dantas J.O. (2015). Avaliação da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em um hospital universitário. *J Infect Control*, 2, 39–48.
- Dzidic S., Suskovic J. & Kos B. (2008). Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. *Food Technol. Biotechnol.*, v. 46(1), 11–21.
- Farias T.A. (2007) utilização de antimicrobianos em pacientes hospitalizados. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) –Universidade Estadual da Paraíba, Camina Grande. <http://tede.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/tede/2107/1/TaniaDeSouzaFarias.pdf>.
- Foletto V.Z., Bottega A., Serafin M.B., Rosa T.F., Mainardi A., Franco L.N., & Hörner R. (2019). Perfil etiológico e de sensibilidade aos antimicrobianos de hemoculturas isoladas de um hospital universitário. *Saúde (Santa Maria)*, 45(3). <https://doi.org/10.5902/2236583440016>.
- Frieri M., Kumar K. & Boutin A. (2017). Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*, 10(4), 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.08.007>.
- Gil A. C., & Vergara, S. C. (2015). Tipo de Pesquisa. 78–83.
- Guimarães D. O., Momesso, L. da S., & Pupo, M. T. (2010). Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, 33(3), 667–679. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422010000300035>.
- Kanungo R. (2018). Rationalizing antibiotic use through a robust policy, antibiotic stewardship, and pharmacokinetic pharmacodynamic principles. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*, 4(1-2). https://doi.org/10.4103/jcrsm.jcrsm_8_18.
- Karkman A. (2018). Antibiotic-resistance genes in wastewater. *Trends in Microbiology*, 3, 220–228.
- Khdour M. R., Hallak H. O., Aldeyab M. A., Nasif M. A., Khalili A. M., Dallashi A. A., Khofash M. B., & Scott M. G. (2018). Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(4), 708–715. <https://doi.org/10.1111/bcp.13486>.
- Laxminarayan R. (2013). Antibiotic resistance-the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*, 13 (12). 1057–1098.
- Lopes A.C.S. (2016). Perfil do uso de antibacterianos no pronto socorro de um hospital regional do Distrito Federal. 2016. 46 f., il. Trabalho de conclusão de curso. <https://bdm.unb.br/handle/10483/17406>.
- Mali N.B., Deshpande S.P., Tullu M.S., Deshmukh C.T., Gogtay N.J. & Thatte U.M. (2018). A prospective antibacterial utilization study in Pediatric Intensive Care Unit of a tertiary referral center. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 22(6), 422–426. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_365_17
- Martins P. (2006). Epidemiologia das infecções hospitalares em centro de terapia intensiva adulto.
- Melo F.S., Azevedo S.L. & Porto I.S. (2019). Uso racional de antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva. *Revista de Enfermagem UFPE*, 5, 1475–1484.
- Mota L.M.; Vilar F.C.; Dias L.B. A.; Nunes T.F.; Morigut J.C. 2010. Rational use of antimicrobials. *Medicina*, 43 (2), p.164. http://revista.fmrp.usp.br/2010/vol43n2/Simp8_Uso%20racional%20de%20antimicrobianospdf.
- Organização Pan-Americana de Saúde. (2017). Organização Mundial de Saúde. Folha informativa. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5664:folha-informativa-resistencia-aos-antibioticos&Itemid=812.
- Santos L.K., Costa L., Araújo M.F., Santos M.L.L. & Nascimento, V.C. (2020). Monitoramento da dispensação dos medicamentos de uso restrito utilizados por pacientes internados em um hospital público de Teresina, Piauí. *Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas*, 1, 1–5.
- Santos R.G., Alves C.D.S., Lemos L.B., Jesus I.S. & Lemos G.S. (2016). Prescrições de antimicrobianos de uso restrito de pacientes internados em um hospital de ensino. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, São Paulo.
- Silva M.O. & Aquino S. (2018). Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 472–482.
- Souza L.B., Souza D.M., Souza S.M., Silva D.R. & Aguilar N.C. (2018). Importância do farmacêutico clínico no uso seguro e racional de medicamentos no âmbito hospitalar. *Pensar Acadêmico*, 1, 109–124.
- Sete A.S. (2020). Implantação do protocolo de sepsis em um hospital de grande porte em Minas Gerais [Universidade Federal de Minas Gerais]. <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/33990>