

Utilização de antimicrobianos conforme resistência microbiana: qual a influência da medida restritiva implementada no Brasil?

Use of antimicrobials according to microbial resistance: what is the influence of the restrictive measure implemented in Brazil?

Uso de antimicrobianos según la resistencia microbiana: ¿cuál es la influencia de la medida restrictiva implementada en Brasil?

Recebido: 18/06/2022 | Revisado: 29/06/2022 | Aceito: 03/07/2022 | Publicado: 13/07/2022

Josiane Moreira da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-6994>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: josycosta2@yahoo.com.br

Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7083-3188>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: campadua@ufmg.br

Aline Siqueira Fogal Vegi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0462-5169>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: alinefogal@gmail.com

Leandro Pinheiro Cintra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0379-0146>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: Lpcintra@gmail.com

Gustavo Chaves de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6341-2529>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: chvsgustavo@gmail.com

Bárbara Assumpção Dourado de Aragão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2719-5325>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: babiarag22@gmail.com

Aline de Cássia Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-9263>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: alinedec.magalhaes@gmail.com

Augusto César da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1529-3814>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: augustocesarribeiro@hotmail.com

Jessica Soares Malta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4610-393X>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: malta.jessicas@gmail.com

Andréia Queiroz Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1985-2388>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: andreiaribeiro@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Comparar o perfil de antimicrobianos utilizados, antes e após implementação da RDC44/2010, em pacientes com resistência microbiana positiva. **Método:** Análises transversais realizadas em duas fases (Fase I – maio a outubro de 2010. Fase II – fevereiro a julho de 2011). Foram coletados dados em relatórios do sistema informatizado do hospital geral de ensino e analisados no software estatístico Stata/SE 12.0. Foram analisados dados referentes a 4.786 pacientes na fase I e 4.261 na II. Desses, 180 e 115 pacientes, das fases I e II respectivamente, foram identificados com resultados de micro-organismos resistentes. **Resultados:** Ao analisar o uso de antimicrobianos após identificação da resistência observou-se significância estatística ($p < 0,05$) no maior acréscimo e retirada de alguns medicamentos na fase II, quando

comparada a I. Conclusão: Não houve alteração no perfil de antimicrobianos utilizados antes e após a identificação do primeiro resultado de resistência quando se compara as fases.

Palavras-chave: Anti-Infeciosos; Resistência Microbiana a Medicamentos; Uso de Medicamentos.

Abstract

Aim: To compare the profile of antimicrobials used, before and after implementation of RDC44/2010, in patients with positive microbial resistance. **Method:** Cross-sectional analyzes carried out in two phases (Phase I – May to October 2010. Phase II – February to July 2011). Data were collected in reports from the computerized system of the general teaching hospital and analyzed using the statistical software Stata/SE 12.0. Data from 4,786 patients in phase I and 4,261 in phase II were analyzed. Of these, 180 and 115 patients, phases I and II respectively, were identified with results of resistant microorganisms. **Results:** When analyzing the use of antimicrobials after the identification of resistance, statistical significance ($p < 0.05$) was observed in the greater addition and withdrawal of some drugs in phase II, when compared to I. **Conclusion:** There was no change in the profile of antimicrobials used before and after the identification of the first strength result when comparing the phases.

Keywords: Anti-Infectious; Microbial Drug Resistance; Use of Medicines.

Resumen

Objetivo: Comparar el perfil de antimicrobianos utilizados, antes y después de la implementación de la RDC44/2010, en pacientes con resistencia microbiana positiva. **Método:** Análisis transversales realizados en dos fases (Fase I – mayo a octubre de 2010. Fase II – febrero a julio de 2011). Los datos fueron recogidos en informes del sistema informático del hospital general de enseñanza y analizados mediante el software estadístico Stata/SE 12.0. Se analizaron datos de 4.786 pacientes en fase I y 4.261 en fase II. De estos, se identificaron 180 y 115 pacientes, fases I y II respectivamente, con resultados de microorganismos resistentes. **Resultados:** Al analizar el uso de antimicrobianos posterior a la identificación de resistencias, se observó significación estadística ($p < 0,05$) en la mayor adición y retiro de algunos medicamentos en la fase II, en comparación con la I. **Conclusión:** No hubo cambio en el perfil de antimicrobianos utilizados antes y después de la identificación del primer resultado de concentración al comparar las fases.

Palabras clave: Antiinfeccioso; Resistencia microbiana a fármacos; Uso de Medicamentos.

1. Introdução

Os medicamentos antimicrobianos (ATM) promoveram um grande impacto na saúde da população, colaborando com a diminuição de indicadores de morbimortalidade e aumento da expectativa de vida (GBD, 2015). Devido ao aumento da resistência microbiana nos últimos anos, acelerada pelo uso excessivo de ATM, aspectos relacionados ao uso racional desses medicamentos constituem um dos principais aspectos de interesse da saúde pública (WHO, 2014).

No contexto da atenção hospitalar, tem-se as infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS), caracterizadas por infecções adquiridas em instituições prestadoras de serviços de saúde, que contribuem para a disseminação de micro-organismos resistentes aos ATM disponíveis no mercado (WHO, 2014).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC-US), estima que anualmente mais de 20.000 mortes nos Estados Unidos são decorrentes de infecções ocasionadas por bactérias resistentes aos ATM (Brasil, 2017). No Brasil, a resistência microbiana também tem sido de grande impacto para a saúde pública, sendo que o Ministério da Saúde estima que a taxa global de infecções seja de 14% e dessas, 9% evoluem para óbito (Brasil, 2017).

Até 2010 a comercialização comunitária de ATM no Brasil era realizada de forma livre, o que favorecia a automedicação, além de comprometer o controle de uso desses medicamentos. Diante disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu em 2010 a RDC nº 44, que dispõe sobre o controle de medicamentos contendo ATM. Por meio dela determinou-se que a dispensação de ATM deve ser feita mediante apresentação de prescrição médica de controle especial, com intuito de restringir o acesso desses medicamentos e, logo, minimizar a ocorrência de resistência microbiana (Brasil, 2010).

Apesar da redução do consumo de ATM ser benéfica, e poder influenciar a redução da resistência microbiana (Lawes *et al*, 2015), ressalta-se que a redução da resistência também deve envolver a prescrição racional e diminuição do consumo de classes específicas de ATM, com o intuito de se evitar indução de resistências futuras (Kardas-Sloma *et al*, 2013).

A influência da medida restritiva no consumo de ATM no Brasil vem sendo apontada em publicação científica (Mattos *et al*, 2017). Apesar de também identificar publicações sobre o impacto dessa medida na redução da resistência microbiana no

âmbito hospitalar (Costa et al, 2019), considera-se necessário maior entendimento sobre possíveis interferências da medida no perfil de ATM prescritos para micro-organismos resistentes.

Diante do exposto e da compreensão do impacto das infecções hospitalares na saúde pública, o presente estudo teve como objetivo comparar o perfil de ATM utilizados, antes e após a implementação da medida restritiva, em relação ao primeiro resultado de exame de cultura dos pacientes com resultado positivo para resistência.

2. Metodologia

Realizou-se dois estudos transversais (Pereira *et al*, 2018) com os períodos maio a outubro de 2010 e fevereiro a julho de 2011. O local em estudo é um hospital geral de pronto-socorro público, vinculado ao ensino e pesquisa, com cerca de 330 leitos, no estado de Minas Gerais, Brasil. A prescrição e dispensação de medicamentos ocorre por sistema informatizado, sendo a saída de ATM registrada para cada paciente, por meio de leitura do código de barras.

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos e com resultado positivo de resistência microbiana nos exames de hemocultura, urocultura e cultura microbiana de tecidos diversos. Foram excluídos os com diagnóstico de infecção bacteriana na admissão ou até 72 horas após a internação hospitalar, mulheres internadas para parto e puerpério, pacientes transferidos de outro hospital com tempo de permanência menor do que 72 horas e os que foram solicitados exames de cultura microbiana por coleta em *swab*, para identificação de colonização.

O estudo foi dividido em duas fases. A primeira incluiu pacientes admitidos na instituição no período entre maio a outubro de 2010, denominado Fase I e fevereiro e julho de 2011, denominado Fase II. Essas fases correspondem, respectivamente, aos períodos anterior e posterior à implementação da medida restritiva para comercialização de ATM no Brasil. Optou-se pelos períodos descritos com o objetivo de obter intervalos de tempo simétricos, de forma que minimizassem a interferência de fatores não controláveis como rotatividade de profissionais, desabastecimento no fornecimento de medicamentos e influência da modificação na padronização de procedimentos para realização de exames da instituição, que não sofreram alterações nos períodos em estudo.

Definição das Variáveis do Estudo

O desfecho de interesse foi o perfil de ATM prescritos para pacientes com resultado de exame de cultura apresentando "resistência" antes e após a implementação da medida restritiva.

A resistência microbiana foi definida como a resistência a ATM do ponto de vista clínico, considerando uma maior probabilidade de falha terapêutica quando uma infecção por determinado micro-organismo é tratada com uma classe de antibióticos costumeiramente utilizada na prática clínica (Martinez, 2014), identificada por resultados de resistência no exame de cultura.

Para análise da resistência, considerou-se o primeiro exame de cultura com resultado positivo para resistência de cada paciente do estudo. A escolha da primeira resistência deveu-se ao fato de evitar viés associado à análise de outras consecutivas para o mesmo paciente, de forma que não pudesse ser possível associar a prescrição dos ATM aos micro-organismos identificados em cada cultura.

Para identificação dos ATM prescritos antes e após a ocorrência da resistência, identificou-se os prescritos imediatamente antes e após ao dia da identificação da resistência. Para essa análise, não ocorreu uma delimitação de tempo, inserindo a primeira e última prescrição a partir da liberação do resultado, mesmo que essas tenham ocorrido em maior intervalo de dias. Não considerou os prescritos no dia da liberação do resultado de cultura, considerando que esses poderiam corresponder ao tratamento anterior ou posterior à liberação do resultado.

Também se identificou o tempo médio para prescrição de ATM após a liberação do resultado de resistência, ao

considerar que este é um fator que impacta na sobrevivência (Roca *et al.*, 2015) e (Wacharasint & Angsusakun & Jongtapongpun, 2016), assim como quais ATM foram mantidos, incluídos ou excluídos após liberação do resultado de resistência em relação à prescrição anterior à liberação do resultado, em ambas as fases.

Os micro-organismos foram organizados conforme frequências absolutas e relativas, assim como os ATM, sendo estes categorizados conforme classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e agrupados por classe farmacológica conforme necessidade de organização dos dados (WHO, 2019).

As variáveis estudadas foram sexo, idade, tempo médio de internação em dias, tipo de exame de cultura (hemocultura, urocultura ou cultura de tecidos diversos), micro-organismos resistentes e o perfil de resistência microbiana. Os procedimentos de coleta de cultura considerados neste estudo ocorreram em caso de suspeita clínica de infecção.

Coleta e Análise de Dados

As informações sobre resistência microbiana e ATM em uso foram coletadas a partir de dados secundários, pela revisão do prontuário eletrônico do paciente e geração de relatório informatizado. O relatório de consumo de ATM por paciente foi priorizado ao invés do de prescrições, com o intuito de evitar a contabilização de prescrições anuladas após o resultado de cultura e identificação de necessidade de modificação do ATM. Na análise do relatório de consumo, foram excluídos os ATM não administrados ou identificados como devolução à farmácia. Em relação à identificação de resistência microbiana, gerou-se relatório informatizado de todos os exames de cultura realizados para os pacientes em estudo, seguido de checagem dos resultados.

Foram comparadas proporções por meio de teste específico que pressupõe distribuição binomial dos achados, especialmente apropriado para pequenos números. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). A análise estatística foi efetuada por meio do software estatístico Stata/SE 12.0 for Mac.

Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Ofício 176/2012).

3. Resultados

No período do estudo analisaram 5.178 internações referentes a 4.786 pacientes na fase I e 4.618 internações referentes a 4.261 pacientes na fase II. Desse total, identificou-se um total de 180 e 115 pacientes com resultado de exame de micro-organismo resistente nas fases I e II, respectivamente. Na fase I houve maior predomínio de pessoas do sexo masculino (63,69%), enquanto na fase II observou-se ligeira predominância de indivíduos do sexo feminino (52,63%). A mediana de idade dos pacientes da fase I foi de 60,5 anos, e de 70,0 anos na II, observando que os intervalos interquartílicos de 25% e 75% foram de 51 e 79 anos. O tempo médio de internação desses pacientes foi de 43 dias na fase I e 46 dias na fase II.

Em relação à frequência de micro-organismos resistentes, identificou-se maior frequência na fase I em relação à fase II. Entretanto, ao analisar a prevalência por micro-organismo entre as fases, identificou-se diferença estatisticamente significativa para *Enterococcus sp.*, *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* (maiores na fase II) e *Sphingomonas paucimobilis* e *Staphylococcus sp.* (maiores na fase I), conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Frequência de micro-organismos resistentes nas Fases I e II.

Micro-organismo	Frequência Fase I N (%)	Frequência Fase II N (%)	Valor de p
<i>Achromobacter</i> sp.	1 (0,16)	-	0,579
<i>Acinetobacter baumannii</i>	160 (25,48)	52 (26,94)	0,684
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2 (0,32)	-	0,433
<i>Citrobacter freundii</i>	-	1 (0,52)	0,071
<i>Enterobacter</i> sp.	27 (4,30)	4 (2,07)	0,156
<i>Enterococcus</i> sp.	15 (2,39)	17 (8,81)	<0,001
<i>Escherichia coli</i>	18 (2,87)	22 (11,40)	<0,001
<i>Haemophilus</i> sp.	6 (0,96)	-	0,173
<i>Klebsiella</i> sp.	49 (7,80)	13 (6,74)	0,624
<i>Morganella morganii</i>	4 (0,64)	1 (0,52)	0,853
<i>Proteus mirabilis</i>	25 (3,98)	25 (12,95)	<0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	92 (14,65)	16 (8,29)	0,022
<i>Salmonella</i> sp.	5 (0,80)	-	0,214
<i>Serratia</i> sp.	7 (1,11)	-	0,141
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	14 (2,22)	-	0,036
<i>Staphylococcus</i> sp.	203 (32,32)	42 (21,76)	0,005
Total	628 (100)	193 (100)	

Nota: Sinais utilizados: - Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento. Fonte: Elaborado pelos autores.

A Tabela 2, apresentada a seguir, demonstra a presença de micro-organismos por exame de cultura e, a partir dela, pode-se notar que *A. baumani* foi a mais encontrada na fase I da urocultura e, na fase II, o micro-organismo mais encontrado foi *E. coli*. Já na Hemocultura, observa-se que *A. baumani* foi a mais encontrada tanto na fase I quanto na fase II.

Tabela 2. Micro-organismos por exame de cultura.

Micro-organismo	Cultura de tecidos diversos/Urocultura		Hemocultura		Total
	Fase I	Fase II	Fase I	Fase II	
<i>Achromobacter</i> sp.	-	-	1	-	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	80	18	12	25	135
<i>Alcaligenes faecalis</i>	-	-	2	-	2
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	-	1	1
<i>Enterobacter</i> sp.	10	1	4	4	19
<i>Enterococcus</i> sp.	5	8	5	8	26
<i>Escherichia coli</i>	7	21	3	3	34
<i>Haemophilus</i> sp.	1	-	-	-	1
<i>Klebsiella</i> sp.	12	9	8	2	31
<i>Morganella morganii</i>	1	2	1	-	4
<i>Proteus mirabilis</i>	9	20	2	10	41
<i>Providencia stuartii</i>	1	-	-	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35	15	7	5	62
<i>Salmonella</i> sp.	-	-	1	-	1
<i>Serratia</i> sp.	4	1	-	-	5
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	-	-	2	-	2
<i>Staphylococcus</i> sp.	67	-	103	53	223
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	-	-	-	1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	-	8	-	9
Total Geral	234	95	159	111	599

Nota: Sinais utilizados: - Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento. Fonte: Elaborado pelos autores.

Ao analisar o primeiro resultado de resistência de cada paciente, identificou-se maior prevalência de registro de saída de ATM nos tempos pré e pós resistência da fase I quando comparada à fase II (Tabela 3).

A tabela 4 apresenta a frequência de registro de saída de ATM por micro-organismo considerando as fases anterior e posterior à implementação da medida restritiva. A Tabela 5 especifica os ATM acrescentados, mantidos e retirados comparando-se os momentos anterior e posterior à liberação do resultado de resistência, por fase. Em relação ao tempo para liberação do ATM após o resultado de cultura, identificou-se um tempo médio de 24 horas, não havendo diferença significativa entre as fases ($p>0,05$).

Tabela 3. Frequência dos registros de saída de ATM por paciente pré e pós liberação do primeiro resultado de resistência nas fases I e II.

ATM	Antes RB		Valor p	Após RB		Valor p
	Fase I N (%)	Fase II N (%)		Fase I N (%)	Fase II N (%)	
Amica	4 (3,51)	1 (2,08)	0,632	6 (4,55)	2 (2,78)	0,769
Amox	-	1 (2,08)	0,122	-	-	
Amox+Clav	7 (6,13)	3 (6,25)	0,979	5 (3,79)	1 (1,39)	0,479
Amp	1 (0,88)	-	0,515	1 (0,76)	-	0,459
Amp+Sulb	2 (1,75)	1 (2,08)	0,887	4 (3,03)	-	0,189
Cefale	-	-		-	-	
Cefaz	12 (10,53)	3 (6,25)	0,391	7 (5,30)	-	0,079
Cefe	3 (2,63)	5 (10,43)	0,037	3 (2,27)	7 (9,72)	0,004
Cefo	2 (1,75)	1 (2,08)	0,887	1 (0,76)	-	0,459
Cefta	3 (2,63)	3 (6,25)	0,266	3 (2,27)	2 (2,78)	0,606
Ceftr	10 (8,77)	6 (12,50)	0,468	13 (9,85)	9 (12,50)	0,213
Cipro	3 (2,63)	2 (4,17)	0,601	5 (3,79)	5 (6,93)	0,145
Clari	-	-		1 (0,76)	-	0,459
Clinda	4 (3,51)	1 (2,08)	0,632	4 (3,03)	1 (1,39)	0,632
Gen	1 (0,88)	1 (2,08)	0,526	3 (2,27)	-	0,257
Levo	1 (0,88)	1 (2,08)	0,526	2 (1,51)	-	0,356
Mero	8 (7,02)	1 (2,08)	0,211	8 (6,06)	8 (11,11)	0,060
Metro	12 (10,53)	6 (12,50)	0,715	11 (8,33)	3 (4,17)	0,482
Nista	-	-		1 (0,76)	-	0,459
Nitro	-	-		-	-	
Nor	5 (4,39)	1 (2,08)	0,479	3 (2,27)	1 (1,39)	0,837
Oxac	5 (4,39)	-	0,141	5 (3,79)	-	0,141
Pipe+Tazo	10 (8,77)	5 (10,43)	0,742	17 (12,88)	12 (16,67)	0,126
Poli B	11 (9,65)	2 (4,17)	0,241	12 (9,09)	12 (16,67)	0,018
Sulfa	-	-		1 (0,76)	-	0,459
Sulfa+Tri	1 (0,88)	1 (2,08)	0,526	2 (1,51)	1 (1,39)	0,887
Teico	-	-		1 (0,76)	-	0,459
Vanco	9 (7,89)	3 (6,25)	0,715	13 (9,85)	8 (11,11)	0,363
TOTAL	114 (100)	48 (100)		132 (100)	72 (100)	

Nota: Sinais utilizados: - Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento. Amica–Amicacina; Amox–Amoxicilina; Amox+Clav–Amoxicilina+Clavulanato; Amp–Ampicilina; Amp+Sulb–Ampicilina+Sulbactam; Cefale–Cefalexina; Cefaz–Cefazolina; Cefe–Cefepima; Cefo–Cefotaxima; Cefta–Ceftazidima; Ceftr–Ceftriaxona; Cipro–Ciprofloxacino; Clari–Claritromicina; Clinda–Clindamicina; Gen–Gentamicina; Levo–Levofloxacino; Mero–Meropenem; Metro–Metronidazol; Nista–Nistatina; Nitro–Nitrofurantoina; Nor–Norfloxacino; Oxac–Oxacilina; Pipe+Tazo–Piperacilina+Tazobactam; Poli B–Polimixina B; Sulfa–Sulfadiazina; Sulfa+Tri–Sulfametoxazol+Trimetropina; Teico–Teicoplanina; Vanco–Vancomicina. Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 4. Frequência de dispensação de ATM conforme micro-organismo considerando as fases I e II do estudo.

Micro-organismo	Classe de ATM	Antes RB			Após RB		
		Fase I N (%)	Fase II N (%)	Valor p	Fase I N (%)	Fase II N (%)	Valor p
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cefal	3 (20,00)	2 (28,58)	0,655	4 (14,82)	4 (23,53)	0,466
	Aminog	2 (13,33)	1 (14,28)	0,952	3 (11,11)	1 (5,88)	0,557
	Imida	1 (6,67)	3 (42,86)	0,040	3 (11,11)	2 (11,76)	0,947
	β-lac/Penic	3 (20,00)	1 (14,28)	0,746	6 (22,22)	3 (17,65)	0,714
	Polim	1 (6,67)	-	0,484	2 (7,41)	5 (29,42)	0,052
	Glicop	2 (13,33)	-	0,311	5 (18,53)	2 (11,76)	0,551
	Quino	2 (13,33)	-	0,311	1 (3,70)	-	0,422
	Carba	1 (6,67)	-	0,484	-	-	>0,999
	Macrol	-	-	-	1 (3,70)	-	0,422
	Sulf	-	-	-	1 (3,70)	-	0,422
	Outros	-	-	-	1 (3,70)	-	0,422
	TOTAL	15 (100)	7 (100)		27 (100)	17 (100)	
<i>Enterobacter sp.</i>	Cefal	2 (25,00)	5 (62,50)	0,131	3 (30,00)	-	0,110
	Polim	1 (12,50)	-	0,302	1 (10,00)	1 (14,28)	0,787
	Aminog	-	1 (12,50)	0,302	1 (10,00)	-	0,389
	Linco	1 (12,50)	-	0,302	1 (10,00)	-	0,389
	Quino	1 (12,50)	1 (12,50)	0,999	-	2 (28,58)	0,072
	β-lac/Penic	2 (25,00)	-	0,131	3 (30,00)	1 (14,28)	0,452
	Glicop	1 (12,50)	-	0,302	-	2 (28,58)	0,072
	Carba	-	-	0,999	1 (10,00)	1 (14,28)	0,787
TOTAL	8 (100)	8 (100)		10 (100)	7 (100)		
<i>Escherichia coli</i>	Cefal	-	1 (14,29)	0,428	-	3 (42,85)	
	Carba	1 (25,00)	1 (14,29)	0,658	-	-	
	Imida	-	1 (14,29)	0,428	-	-	
	β-lac/Penic	2 (50,00)	3 (42,86)	0,819	-	2 (28,57)	
	Sulf e Tri	-	1 (14,29)	0,428	-	1 (14,29)	
	Glicop	-	1 (14,29)	0,428	1 (100,00)	-	
	Quino	-	-	0,999	-	1 (14,29)	
	Polim	1 (25,00)	-	0,165	-	-	
TOTAL	4 (100)	7 (100)		1 (100)	7 (100)		
<i>Haemophilus sp.</i>	β-lac/Penic	-	-	-	1 (100,00)	-	
	TOTAL	-	-		1 (100)	-	
<i>Klebsiella sp.</i>	Glicop	1 (10,00)	1 (50,00)	0,166	-	1 (16,67)	0,205
	β-lac/Penic	4 (40,00)	1 (50,00)	0,793	3 (33,33)	1 (16,67)	0,475
	Carba	-	-	>0,999	1 (11,11)	1 (16,67)	0,398
	Polim	1 (10,00)	-	0,640	2 (22,22)	1 (16,67)	0,792
	Cefal	1 (10,00)	-	0,640	-	1 (16,67)	0,205
	Quino	-	-	>0,999	-	1 (16,67)	0,205
	Aminog	1 (10,00)	-	0,640	1 (11,11)	-	0,398
	Imida	1 (10,00)	-	0,640	1 (11,11)	-	0,398

	Sulf e Tri	1 (10,00)	-	0,640	1 (11,11)	-	0,398
	TOTAL	10 (100)	2 (100)		9 (100)	6 (100)	
<i>Morganella morganii</i>	Cefal	-	1 (100,00)		-	1 (100,00)	
	Quino	1 (50,00)	-		1 (100,00)	-	
	β-lac/Penic	1 (50,00)	-		-	-	
	TOTAL	2 (100)	1 (100)		1 (100)	1 (100)	
	β-lac/Penic	1 (25,00)	2 (28,57)	0,898	1 (20,00)	2 (22,22)	0,923
<i>Proteus mirabilis</i>	Cefal	2 (50,00)	3 (42,86)	0,819	1 (20,00)	3 (33,34)	0,597
	Quino	-	2 (28,57)	0,237	-	1 (11,11)	0,439
	Carba	-	-	>0,999	-	1 (11,11)	0,439
	Imida	1 (25,00)	-	0,165	-	1 (11,11)	0,164
	Polim	-	-	0,999	1 (20,00)	-	0,164
	Sulf e Tri	-	-	>0,999	1 (20,00)	-	0,164
	Glicop	-	-	>0,999	1 (20,00)	1 (11,11)	0,649
	TOTAL	4 (100)	7 (100)		5 (100)	9 (100)	
	Cefal	9 (39,13)	1 (33,33)	0,846	10 (35,71)	3 (50,00)	0,514
	Quino	2 (8,69)	1 (33,33)	0,209	2 (7,15)	1 (16,67)	0,455
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Imida	6 (26,10)	1 (33,33)	0,790	6 (21,43)	-	0,212
	Polim	1 (4,35)	-	0,713	1 (3,57)	2 (33,33)	0,020
	Aminog	-	-	0,999	1 (3,57)	-	0,638
	Linco	1 (4,35)	-	0,713	1 (3,57)	-	0,638
	Carba	2 (8,69)	-	0,595	1 (3,57)	-	0,638
	β-lac/Penic	2 (8,69)	-	0,595	5 (17,86)	-	0,262
	Glicop	-	-	>0,999	1 (3,57)	-	0,638
	TOTAL	23 (100)	3 (100)		28 (100)	6 (100)	
	β-lac/Penic	1 (100,00)	-		1 (50,00)	-	
	<i>Salmonella sp.</i>	Polim	-	-		1 (50,00)	-
TOTAL		1 (100)	-		2 (100)	-	
<i>Serratia sp.</i>	Cefal	1 (50,00)	-		1 (100,00)	-	
	Linco	1 (50,00)	-		-	-	
	TOTAL	2 (100)	-		1 (100)	-	
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	Carba	1 (100,00)	-		1 (33,33)	-	
	Linco	-	-		1 (33,33)	-	
	Cefal	-	-		1 (33,33)	-	
	TOTAL	1 (100)	-		3 (100)	-	
<i>Staphylococcus sp.</i>	Cefal	10 (25,64)	4 (30,77)	0,718	6 (14,29)	3 (15,79)	0,878
	β-lac/Penic	8 (20,51)	4 (30,77)	0,447	12 (28,57)	4 (21,05)	0,536
	Glicop	5 (12,82)	1 (7,69)	0,616	5 (11,91)	2 (10,53)	0,876
	Polim	5 (12,82)	2 (15,39)	0,815	4 (9,52)	3 (15,79)	0,477
	Linco	1 (2,57)	1 (7,69)	>0,999	1 (2,38)	1 (5,26)	0,558
	Imida	3 (7,69)	1 (7,69)	0,731	1 (2,38)	-	0,478
	Aminog	2 (5,13)	-	0,450	3 (7,14)	1 (5,26)	0,784
	Carba	2 (5,13)	-	0,450	4 (9,52)	5 (26,32)	0,087
	Quino	3 (7,69)	-	0,303	6 (14,29)	-	0,083

	TOTAL	39 (100)	13 (100)	42 (100)	19 (100)
	Cefal	1 (100,00)	-	-	-
<i>Streptococcus</i> sp.	Glicop	-	-	1 (100,00)	-
	TOTAL	1 (100)	-	1 (100)	-
	Cefal	1 (25,00)	-	1 (100,00)	-
	β-lac/Penic	1 (25,00)	-	-	-
Outros micro-organismos	Polim	1 (25,00)	-	-	-
	Carba	1 (25,00)	-	-	-
	TOTAL	4 (100)	-	1 (100)	-

Nota: As diferenças entre soma de parcelas e respectivos totais são provenientes do critério de arredondamento. Sinais utilizados: - Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento. Cefal–Cefalosporinas; Aminog–Aminoglicosídeos; Imida–Imidazólico; β-lac/Penic–Beta-lactâmicos/Penicilinas; Polim–Polimixinas; Glicop–Glicopeptídeos; Quino–Quinolonas; Carba–Carbapenêmicos; Macrol–Macrolídeos; Sulf–Sulfonamidas; Linco–Lincosamidas; Sulf e Tri–Sulfonamidas e trimetropinas; Outros–Outros antimicrobianos. Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 5. Especificação da modificação na prescrição dos ATM comparando-se os momentos anterior e posterior à liberação do resultado de cultura.

ATM	Acrescentado				Mantido				Retirado			
	Fase N (%)	I Fase N (%)	II Fase N (%)	Valor p	Fase N (%)	I Fase N (%)	II Fase N (%)	Valor p	Fase N (%)	I Fase N (%)	II Fase N (%)	Valor p
Aminog	6 (5,51)	2 (1,85)	0,153	1 (2,70)	0,321	5 (16,67)	-	0,031				
β-lac/Penic	31 (28,44)	20 (18,52)	0,085	7 (18,92)	9 (25,00)	0,530	5 (16,67)	4 (12,50)	0,901			
Carba	5 (4,59)	17 (15,74)	0,007	3 (8,11)	4 (11,11)	0,663	2 (6,66)	3 (9,38)	0,526			
Cefal	23 (21,10)	16 (14,81)	0,228	8 (21,62)	5 (13,89)	0,388	12 (40,00)	10 (31,25)	0,916			
Glicop	19 (17,43)	20 (18,52)	0,835	5 (13,51)	4 (11,11)	0,755	1 (3,33)	4 (12,50)	0,118			
Imida	8 (7,34)	6 (5,56)	0,593	5 (13,51)	2 (5,56)	0,248	5 (16,67)	3 (9,38)	0,592			
Linco	2 (1,83)	-	0,157	2 (2,70)	1 (1,83)	0,572	-	-				
Polim	6 (5,51)	22 (20,37)	0,001	5 (13,51)	7 (19,44)	0,494	-	4 (12,50)	0,027			
Quino	7 (6,42)	4 (3,70)	0,361	2 (5,41)	3 (8,33)	0,621	-	4 (12,50)	0,027			
Sulf e Tri	2 (1,83)	-	0,157	-	1 (1,83)	0,307	-	-				
Outros	-	1 (0,93)	0,314	-	-	-	-	-				
Total	109 (100)	108 (100)		37 (100)	36 (100)		30 (100)	32 (100)				

Nota: As diferenças entre soma de parcelas e respectivos totais são provenientes do critério de arredondamento. Sinais utilizados: - Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento. Aminog–Aminoglicosídeos; β-lac/Penic–Beta-lactâmicos/Penicilinas; Carba–Carbapenêmicos; Cefal–Cefalosporinas; Glicop–Glicopeptídeos; Imida–Imidazólico; Linco–Lincosamidas; Polim–Polimixinas; Quino–Quinolonas; Sulf e Tri–Sulfonamidas e trimetropinas; Outros–Outros antimicrobianos. Fonte: Elaborado pelos autores.

4. Discussão

Apesar da diminuição global da prevalência de micro-organismos resistentes na fase II em comparação à fase I (tabela 1), identifica-se aumento da prevalência na fase II, dos micro-organismos *Enterococcus* sp., *E. coli* e *P. mirabilis*, cujas análises de prevalência indicaram significância estatística entre as fases ($p < 0,05$).

Na análise da prevalência de micro-organismos por exame de cultura (tabela 2) identifica-se aumento da prevalência dos micro-organismos *A. baumannii* (hemocultura), *E. coli* (urocultura e cultura de tecidos diversos), *Enterococcus* sp. (todas as culturas) e *Enterobacter* sp. na fase II em relação à fase I. Destaca-se o aumento da prevalência do *A. baumannii* e *Enterococcus* sp. nas hemoculturas, o que está associado à ocorrência dos quadros de sepse, uma importante causa de óbito hospitalar (Knoop

et al, 2017). Isso reforça que, apesar de identificar diminuição da resistência entre as fases em estudo anterior (Costa et al, 2019), há necessidade de estabelecer estratégias para diminuição da prevalência de micro-organismos específicos na instituição.

Na análise do consumo geral de ATM antes e após a identificação de resistência (tabela 3), identificou-se diminuição global do uso na fase II (48 antes e 72 após) em comparação à fase I (114 antes e 132 pós). Na análise de significância estatística por ATM, o medicamento cefepime apresentou diferença significativa ($p < 0,05$) antes e após identificar resistência, assim como a polimixina b, mas essa somente após a identificação. Esses resultados podem indicar o uso desses medicamentos direcionados a situações clínicas específicas, em que se opta por opções terapêuticas com espectro de ação que cubra o perfil do micro-organismo.

Na tabela de utilização de ATM por micro-organismo (tabela 4), identifica-se maior prevalência de cefalosporinas, beta-lactâmicos e polimixinas após a ocorrência de infecção por *A. baumannii*. No período em estudo, ao considerar a resistência desse micro-organismo aos ATM das classes carbapenêmicos e cefalosporinas, utilizava-se a oxacilina. Atualmente a instituição utiliza a tigeciclina para infecções associadas a esse micro-organismo. Uma metanálise com países membros das Nações Unidas identificou maior prevalência de mortalidade associada à pneumonia por ventilação mecânica em infecções por *A. baumannii* em países da América Central, América Latina e Caribe (Mohd *et al*, 2019), sugerindo que esse aumento de prevalência no contexto das Américas é uma preocupação mundial.

Embora tenha-se observado maior prevalência de *E. coli* nas amostras analisadas, comparando-se as fases I e II, não se observou aumento do consumo de carbapenêmicos antes ou após o resultado de cultura para esse micro-organismo. Esse dado se contrapõe a um estudo realizado na Coreia entre 2004 e 2012, em que identificou maior consumo de carbapenêmicos associados ao aumento da prevalência de *E. coli* resistente (Kim *et al*, 2018).

Apesar do perfil de resistência dos micro-organismos da instituição indicar resistência de *E. coli* para cefalosporinas (Costa et al, 2019), identificou-se, em paralelo, aumento da prevalência dessa bactéria na fase II e das prescrições de cefalosporinas para ela após a identificação da resistência nessa mesma fase. Isso pode indicar problemas na racionalização do uso de ATM na instituição, como prescrição de ATM para os quais o micro-organismo não é sensível, ou demora em ajustar a farmacoterapia após a liberação do exame de cultura. Em relação ao consumo de ATM utilizados nos períodos por micro-organismos, antes e após o resultado da resistência, não se identificou diferenças significativas entre as fases. Esse dado sugere que a escolha da medida restritiva como marco temporal não aponta para modificações de condutas terapêuticas no âmbito interno da instituição.

Um estudo que avalia a relação entre políticas de consumo de antibióticos em hospitais, identificou que o uso racional se relaciona à existência de comitê local para avaliação da utilização, presença de profissional consultor, existência de diretrizes locais, prescrições e medida restritiva local para a distribuição. A existência de políticas ativas foi associada ao maior consumo de carbapenêmicos, aminoglicosídeos e glicopeptídeos, embora um menor consumo de penicilinas esteve associado a hospitais privados com políticas mais ativas (Henard *et al*, 2011).

A implementação de um programa educacional sobre o uso de ATM em um hospital terciário contribuiu para maior aceitabilidade médica das intervenções do comitê de ATM e redução de seu consumo ao longo do tempo. As intervenções consistiram em discussões das diretrizes clínicas sobre uso de ATM, por meio de sessões clínicas, com o corpo clínico dos diferentes departamentos do hospital, envio de orientações por e-mail aos médicos da instituição, disponibilização das diretrizes na intranet do hospital e inclusão delas no programa de treinamento de residentes médicos (Cisneros *et al*, 2014).

O hospital em estudo possui um comitê de controle de infecção hospitalar ativo, que trabalha na realização de auditoria das prescrições e intervenções junto ao corpo clínico. Entretanto, a equipe é considerada reduzida tendo em vista o número de leitos da instituição, sendo que estratégias quanto ao uso de ferramentas relacionadas à *mhealth* poderiam ser adotadas (Cisneros *et al*, 2014). Apesar da existência de um protocolo institucional que direciona o uso de ATM e disponibilização dessas

ferramentas no sistema interno do hospital, estratégias relacionadas à capacitação contínua do corpo clínico poderiam ser mais bem adotadas.

A análise dos ATM acrescentados, mantidos e retirados após a identificação da resistência (tabela 5), apresentou significância estatística para o maior acréscimo de carbapenêmicos e polimixinas ($p < 0,05$) na fase II; e retirada de polimixinas e quinolonas ($p < 0,05$) também na fase II, quando comparada à fase I. A retirada dos aminoglicosídeos apresentou significância estatística quando comparada entre as fases, sendo maior na fase I. O acréscimo de carbapenêmicos apresentou-se mais prevalente após a identificação de resistência (tabela 4), para o micro-organismo *Staphylococcus* sp., que no perfil de sensibilidade de micro-organismos da instituição, apresenta resistência à oxacilina (Costa et al, 2019).

O uso de polimixinas foi identificado para micro-organismos atípicos na instituição em estudo, como *B. cepacia*, que não estavam presentes na fase I. Apesar da redução da resistência antimicrobiana (Costa et al, 2019) e a utilização global de ATM considerando as prescrições antes e após a liberação da primeira resistência (tabela 3), identifica-se maior ocorrência de micro-organismos atípicos na fase II em relação à fase I.

Recomenda-se implantação de práticas educacionais para a prescrição racional, elaboração e implantação de protocolos, supervisão de prescrições, campanhas de higienização de mãos, acompanhamento e educação em saúde aos pacientes para garantia do uso racional dos ATM e prevenção do aumento da resistência no âmbito hospitalar (Kardas-Sloma et al, 2013), (Sakeena et al., 2018) e (Davey et al, 2017).

A maior retirada de polimixinas e quinolonas na fase II aponta para um uso empírico de ATM com espectros expandidos, que pode refletir maior prevalência de pacientes na fase II com quadros clínicos infecciosos mais graves. Sabe-se que a liberação do resultado de cultura é direcionadora para alteração do perfil de ATM utilizados empiricamente, no intuito de que a terapia seja direcionada ao micro-organismo isolado e diminua o espectro de ação empregado inicialmente, de forma a contribuir para redução da chance de ocorrência de resistência (Levin et al., 2014).

Em relação ao tempo para prescrição de ATM, não se identificou significância estatística entre as fases. Entretanto, apesar do tempo médio de prescrição ter sido 24 horas, o estudo não permite identificar se a farmacoterapia antimicrobiana, prescrita nesse tempo, havia sido alterada conforme o resultado e cultura. Recomenda-se a realização de estudo como escopo a estratificação do tempo de alteração da farmacoterapia após a liberação do resultado de resistência, conforme micro-organismo e tipo de exame de cultura. Esse dado poderia contribuir para estabelecer estratégias que agilizem o atendimento médico após a liberação.

Outras limitações são a impossibilidade de mensurar a frequência de intervenções feitas pelo comitê de infecção hospitalar antes e após a implementação da medida restritiva no Brasil, assim como a aceitabilidade dos médicos pelas intervenções. Em relação à análise dos medicamentos prescritos, embora o relatório de consumo permita identificar a dose realmente dispensada aos pacientes, ele exclui os fatores não associados à prescrição, como possíveis erros de dispensação e/ou administração (dose dupla e/ou omissão de doses dos ATM).

Outra limitação do estudo está associada à identificação dos ATM em uso por micro-organismo. Embora a escolha da primeira resistência ocorreu com o intuito de evitar o viés associado à análise de resistências consecutivas para o mesmo paciente, essa identificação não exclui situações em que ele apresentou resultado de resistência positiva para mais de um micro-organismo no mesmo exame de cultura. Dessa forma, em caso de crescimento de mais de um micro-organismo, a impossibilidade, de identificar os ATM prescritos especificamente para cada micro-organismo torna-se uma limitação. Além disso, a identificação da prescrição de ATM imediatamente após a liberação do resultado de cultura não permite identificar se a farmacoterapia já havia sido ajustada conforme o resultado de resistência.

Como aspectos positivos do estudo identifica-se que as populações estudadas apresentam características semelhantes, ele contribui para a avaliação de uma estratégia governamental para a racionalização do uso de ATM em um país de média renda,

sendo poucos os estudos desenvolvidos nesse âmbito. A identificação dos ATM utilizados extrapola a análise das contribuições da medida restritiva e aponta para a identificação de novos micro-organismos resistentes e possíveis necessidades de investimentos em práticas de prevenção de resistência antimicrobiana no âmbito interno da instituição.

Além disso, a análise do estudo tem um caráter inédito no âmbito dos estudos realizados na América Latina, que é a identificação dos ATM mantidos, retirados e inseridos na farmacoterapia, considerando a liberação dos resultados de resistência. Isso contribui para avaliar condutas profissionais sobre o uso de ATM, identificar possíveis lacunas no processo de cuidado, assim como apontar para ações de melhorias. Espera-se que os resultados contribuam para estudos na área e redirecione práticas de análise e prevenção de resistência microbiana no âmbito dos hospitais em países com características populacionais semelhantes.

5. Conclusão

O estudo demonstra que não houve alteração significativa no perfil de ATM utilizados antes e após a identificação do primeiro resultado de resistência quando comparadas as fases I e II. O estudo sugere a necessidade de ações que promovam racionalização no uso de ATM.

Como proposta para trabalhos futuros, os autores sugerem a ampliação desse estudo para outros contextos, para verificação se os resultados estarão convergentes ou não com esse estudo, a fim de se validar ou então lançar outras perspectivas que possam agregar mais informações ao debate.

Referências

- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016; 388(10053): 1459-544.
- World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Brasília: ANVISA; 2017. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/>
- Brasil. (2017). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Brasília: ANVISA. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/>
- Lawes, T., Lopez-Lozano, J. M., Nebot, C. A., Macartney, G., Subbarao-Sharma, R., Dare, C. R. et al. (2015). Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(12), 1438-1449.
- Kardaś-Słoma, L., Boëlle, P. Y., Opatowski, L., Guillemot, D. et al. (2013). Antibiotic reduction campaigns do not necessarily decrease bacterial resistance: the example of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(9), 4410-4416.
- Mattos, K. P., Visacri, M. B., Quintanilha, J. C., Lloret, G. R., Cursino, M. A., Levin, A. S. et al. (2017). Brazil's resolutions to regulate the sale of antibiotics: impact on consumption and *Escherichia coli* resistance rates. *Journal of global antimicrobial resistance*, 10, 195-199.
- Costa, J. M. D., Moura, C. S. D., Pádua, C. A. M. D., Vegi, A. S. F., Magalhães, S. M. S., Rodrigues, M. B. et al. (2019). Medida restritiva para comercialização de antimicrobianos no Brasil: resultados alcançados. *Revista de Saúde Pública*, 53.
- Martinez, J. L. (2014). General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today: Technologies*, 11, 33-39.
- Wacharasint, P., Angsusakun, C., & Jongstapongpun, P. (2016). Impact of Time to Report Positive Hemoculture on Mortality in Surgical Critically Ill Patients with Septicemia. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet Thangphaet*, 99, S219-S225.
- WHO. (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
- Knoop, S. T., Skrede, S., Langeland, N., & Flaatten, H. K. (2017). Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: a national retrospective study. *PLoS One*, 12(11), e0187990.
- Lim, S. M. S., Abidin, A. Z., Liew, S. M., Roberts, J. A., & Sime, F. B. (2019). The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 79(6), 593-600.

Kim, B., Kim, Y., Hwang, H., Kim, J., Kim, S. W., Bae, I. G. et al. (2018). Trends and correlation between antibiotic usage and resistance pattern among hospitalized patients at university hospitals in Korea, 2004 to 2012: A nationwide multicenter study. *Medicine*, 97(51).

Henard, S., Rahib, D., Léon, L., Amadéo, B., Dumartin, C., Cavalié, P., & Coignard, B. (2011). Consommation des antibiotiques rapportée via les bilans standardisés de lutte contre les infections nosocomiales et relation avec l'ICATB. *Médecine et maladies infectieuses*, 41(4), 197-205.

Cisneros, J. M., Neth, O., Gil-Navarro, M., Lepe, J. A., Jimenez-Parrilla, F., Cordero, E. et al. (2014). Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(1), 82-88.

Takeena, M. H. F., Bennett, A. A., & McLachlan, A. J. (2018). Enhancing pharmacists' role in developing countries to overcome the challenge of antimicrobial resistance: a narrative review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 1-11.

Davey, P., Brown, E., Charani, E., Fenelon, L., Gould, I. M., Holmes, A. et al. (2013). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database of systematic reviews*, (4).

Levin, A. S. S., Kobata, C. H., & Litvoc, M. N. (2014). Princípios do uso de antimicrobianos: perguntas e respostas. *Revista de Medicina*, 93(2), 63-68.

Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.