

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Isaltino Pereira de Andrade Junior

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS DE USO
RESTRITO EM UM GRANDE HOSPITAL PÚBLICO BRASILEIRO**

Sorocaba/SP
2018

Isaltino Pereira de Andrade Junior

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS DE USO
RESTRITO EM UM GRANDE HOSPITAL PÚBLICO BRASILEIRO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol

**Sorocaba/SP
2018**

Ficha Catalográfica

A567a Andrade Junior, Isaltino Pereira de
Avaliação da utilização de antibióticos de uso restrito em um grande hospital público brasileiro / Isaltino Pereira de Andrade Junior. – 2018.
71 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2018.

1. Antibióticos. 2. Agentes anti-infecciosos. 3. Medicamentos – Utilização. 4. Infecção hospitalar. I. Fiol, Fernando de Sá Del, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Isaltino Pereira de Andrade Junior

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS DE USO
RESTRITO EM UM GRANDE HOSPITAL PÚBLICO BRASILEIRO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 26/02/2018

Banca Examinadora

Pres.: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol
Universidade de Sorocaba

1º Exam: Prof. Dra. Marta Maria Duarte Carvalho Vila
Universidade de Sorocaba

2º Exam: Prof. Dr. Robson Vicente Machado de Oliveira
Universidade de Sorocaba

Dedico este trabalho à minha querida esposa e grande companheira Talita, aos meus filhos Laura e Tiago e minha mãe Noêmia; esse pequeno grupo que foi a inspiração e a grande torcida para o desenvolvimento deste projeto.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me conduzido por bons caminhos e ter me dado as forças necessárias para os momentos difíceis.

À minha mãe Sra. Noêmia, pelo exemplo de simplicidade, honestidade e fé; virtudes que foram fundamentais, no momento em que se viu só com a responsabilidade de criar seus quatro filhos. Mãe... a senhora é mais que vencedora!

À minha irmã e segunda mãe Marisa (*in memorian*), por ter sido sempre muito carinhosa com todos e por me fazer acreditar que fazer o bem, estudar, trabalhar e nunca desistir seriam ferramentas básicas para alcançar qualquer objetivo. Muitas saudades!!!

À minha querida esposa Talita, por todo amor dedicado, pela grande companheira, conselheira e amiga; pelo capricho exemplar que desenvolve suas atividades; por me incentivar desde o começo do curso.

Aos meus filhos Laura e Tiago (grande riqueza!), agradeço a Deus por vocês fazerem parte do meu pequeno mundo, sendo a essência da inspiração para eu nunca desistir. Que Deus permita que os seus caminhos sejam sempre de luz e paz!

À amiga Eunires, pelos bons conselhos e incentivo em relação ao curso de mestrado, pela amizade e pelo exemplo de responsabilidade que tem com o trabalho.

À Clínica Psiquiátrica Salto de Pirapora pelo apoio em relação à flexibilidade de horários.

Ao Conjunto Hospitalar de Sorocaba pela cessão dos dados e por permitir o desenvolvimento deste projeto.

À Universidade de Sorocaba, por oferecer o curso de mestrado e pela abertura do curso de Farmácia em Sorocaba.

À brilhante equipe de docentes que contribuíram para a minha formação.

Aos professores Marta e Robson, pela participação na banca examinadora e por todas as sugestões para o aprimoramento deste trabalho.

Ao Professor Dr. Fernando de Sá Del Fiol, por toda orientação e ensinamentos; sempre me ajudando a transpor as dificuldades com muita sabedoria e paciência! Pelo modo humilde e respeitoso que trata as pessoas e sobretudo pela competência profissional que o coloca em destaque na profissão farmacêutica.

Ninguém caminha sem aprender a caminhar, sem aprender a fazer o caminho caminhando, refazendo e retocando o sonho pelo qual se pôs a caminhar. Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre.

Paulo Freire

RESUMO

Os indicadores de resistência bacteriana têm aumentado na mesma proporção que a utilização de antibióticos. Esse fenômeno já é bem conhecido e a utilização racional de antibióticos pode minimizar esse problema. Inúmeros fatores podem contribuir para a prescrição incorreta e excessiva de antibióticos, evidenciando-se a dúvida no diagnóstico, a pressão exercida por parte dos doentes ou seus familiares e o excesso de consultas por dia, que pode dificultar a precisão do diagnóstico pelo clínico. São conhecidas e empregadas várias estratégias para melhorar o uso de antimicrobianos nos hospitais, algumas das quais, são meramente restritivas, e outras são educacionais. O presente trabalho avaliou um sistema de liberação de antibióticos de uso restrito, através da estratégia de restrição de formulários, os quais são cadastrados em um sistema informatizado em um grande hospital público no Brasil (estratégia restritiva). Foram avaliadas 26.612 requisições de 22 antibióticos controlados por meio de um sistema informatizado para solicitação/liberação desses antibióticos. Os resultados mostraram que 95% das solicitações foram completamente liberadas, com apenas 0,52% de não liberação desses medicamentos. A falta de dados microbiológicos para subsidiar as decisões da liberação e a falta de dados clínicos dos pacientes podem ser os responsáveis pela quase total liberação desses medicamentos. Os resultados também mostraram uma completa falta de padronização de tratamentos, com grandes variações de doses e tempo de terapêutica. A grande quantidade de antibióticos em uso restrito nesse hospital pode interferir de maneira direta na autonomia do prescritor, levando-o a recorrer, quase sempre, a esses antibióticos. É fundamental que as gestões dos hospitais garantam condições técnicas e estruturais para que se implementem programas eficazes de controle do uso de antibióticos (antibiotic stewardship), gerando economia financeira e redução de indicadores de resistência bacteriana.

Palavras-Chave: Antibióticos. Resistência Bacteriana. Antibióticos controlados.

ABSTRACT

Indicators of antimicrobial resistance have been increased in the same proportion as the use of antibiotics. This phenomenon is already well known and the judicious use of antibiotics may minimize this problem. Several factors may contribute to the incorrect and excessive prescription of antibiotics, evidencing the difficulty in the diagnosis, the pressure exercised by either patients or their relatives and the excess of medical appointments a day, which can bring difficulty to the aim of the diagnosis by the physician. Several strategies have been employed in order to improve use of antibiotics in hospitals, some of which are restrictive and others are educational. This study evaluated a system for the prescription of restricted antibiotics in a large hospital in Brazil. We evaluated 26,612 requests of 22 restricted antibiotics using a computerized system to request and approve these antibiotics. The results showed that 95% of restricted antibiotic applications were approved, while only 0.52% were not approved. The lack of microbiological data to support approval decisions and the lack of patient clinical data may be responsible for the frequency of approval of these drugs. The lack of microbiological information that is needed to support approving decisions and patient's clinical data may both be responsible for the near total approving of these drugs. The results also showed a complete lack of standardization of medical treatments, with great variations of dosage and time of therapy. The large amount of antibiotics in restricted use in this hospital can interfere directly in the prescriber's autonomy, leading him to appeal, almost always, to use of the restricted antibiotics. It is essential that hospital management guarantee technical and structural conditions for the implementation of an effective antibiotic stewardship program, generating financial savings and reducing bacterial resistance indicators.

Keywords: Antibiotics. Antimicrobial Resistance. Restricted antibiotics.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1- Estrutura química dos antibióticos beta-lactâmicos..... | 23 |
| Figura 2 - Estrutura básica das quinolonas..... | 24 |
| Figura 3 - Estrutura química da vancomicina..... | 25 |
| Figura 4 - Estrutura química da teicoplanina..... | 25 |
| Figura 5 - Estrutura química da linezolida..... | 26 |
| Figura 6 - Estrutura química dos macrolídeos..... | 27 |
| Figura 7 – Estrutura química da clindamicina..... | 28 |
| Figure 8 - Formulário de solicitação de antimicrobiano de uso restrito..... | 34 |
| Figure 9 - Tela de cadastro do sistema informatizado CRIA..... | 35 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|--|
| CCIH | Comissão de Controle de Infecção Hospitalar |
| CFM | Conselho Federal de Medicina |
| CHS | Conjunto Hospitalar de Sorocaba |
| CRIA | Centro de Referência e Informação Sobre Antibióticos |
| CVC | Cateter Venoso Central |
| ECDC | European Center for Disease Prevention and Control |
| EPI | Equipamento de Proteção Individual |
| EUA | Estados Unidos da América |
| EV | Endovenosa |
| FDA | Food and Drug Administration |
| IACS | Infecções Ligadas aos Cuidados em Saúde |
| IH | Infecção Hospitalar |
| IRAS | Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde |
| MDRO | Multidrug-Resistant Organisms |
| MRSA | Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PCIH | Programas de Controle de Infecção Hospitalar |
| PLP | Proteínas Ligadoras de Penicilina |
| PN | Pneumonia Nosocomial |
| PUC-SP | Pontifícia Universidade Católica de São Paulo |
| SCIH | Serviço de Controle de Infecção Hospitalar |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| VRE | <i>Enterococcus</i> spp. Resistentes à Vancomicina |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO..... | 16 |
| 2.1 | Relação entre o uso de antibióticos X resistência bacteriana..... | 16 |
| 2.2 | Infecção hospitalar..... | 18 |
| 2.3 | Políticas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)..... | 21 |
| 2.4 | Características dos grupos de antibióticos de reserva..... | 22 |
| 2.4.1 | Beta-lactâmicos..... | 22 |
| 2.4.2 | Quinolonas..... | 23 |
| 2.4.3 | Glicopeptídeos..... | 24 |
| 2.4.4 | Oxazolidinonas..... | 26 |
| 2.4.5 | Macrolídeos..... | 26 |
| 2.4.6 | Lincosaminas..... | 28 |
| 2.5 | Antimicrobianos de reserva..... | 29 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 32 |
| 3.1 | Objetivo geral..... | 32 |
| 3.2 | Objetivo específico..... | 32 |
| 4 | MÉTODOS..... | 33 |
| 4.1 | Delineamento..... | 33 |
| 4.2 | Cenário..... | 33 |
| 4.3 | Amostra..... | 33 |
| 4.4 | Análise de dados..... | 35 |
| 5 | RESULTADOS..... | 36 |
| 6 | CONCLUSÕES..... | 61 |
| | REFERÊNCIAS..... | 62 |
| | ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO..... | 69 |
| | ANEXO B - COMPROVANTE DE AUTORIZAÇÃO DO COEP/CHS PARA REALIZAÇÃO DO PROJETO..... | 70 |
| | ANEXO C - COMPROVANTE DE AUTORIZAÇÃO DO COEP/CHS PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO..... | 71 |

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define saúde como o completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doenças. Embora a população, em geral, e até mesmo alguns profissionais da área definam saúde apenas como ausência de doença (SOUSA et al., 2008).

A garantia da saúde, no Brasil, é um direito do povo e dever do Estado, retratado no Art. 6º da Carta Magna de 1988. Como garantir o direito à saúde do povo brasileiro, se o conceito de saúde é bastante complexo e envolve o direito ao completo bem-estar físico, mental e social? Desse modo, abrange também o direito à educação, ao trabalho, à moradia, ao lazer, à segurança e ao direito de ser atendido nos serviços de saúde sem riscos de complicações por descuido da equipe de saúde, como a aquisição de uma infecção nosocomial (SOUSA et al., 2008).

A relação entre saúde e doença, do ponto de vista epidemiológico, revela-se como condição necessária para entender a cadeia de causalidades em que os agentes patogênicos interagem, com a capacidade de reação para manter a homeostase ou desenvolver um processo infeccioso, haja vista a proximidade que os microrganismos se encontram do homem (PEREIRA et al., 2005).

De um modo geral, os microrganismos, principalmente fungos e bactérias, são sempre lembrados como causadores de enfermidades; infelizmente esta associação é natural, e mesmo em uma época de tantos avanços científicos e tecnológicos, algumas infecções microbianas podem colocar em risco a vida humana. No entanto, microrganismos também são profícuos produtores de substâncias químicas com grande aplicação na indústria de alimentos e farmacêutica, pois possuem surpreendente capacidade de produzir substâncias químicas com alta potência biológica (CONTI; GUIMARÃES; PUPO, 2012).

Os microrganismos sempre estiveram intimamente ligados às civilizações humanas. Desde a Idade Média já existiam suspeitas de que alguma coisa "sólida" pudesse transmitir doenças de um indivíduo a outro. Francastorius, médico italiano de Verona, no seu livro *De Contagione*, relata sobre doenças epidêmicas e faz referências ao contágio de doenças, sugerindo que as doenças surgiam devido a organismos que não podiam ser vistos e que podiam ser transmitidos de pessoa a pessoa, segundo informações colhidas dos marinheiros que testemunhavam a propagação das doenças nas expedições, na era Colombiana. Nessa época utilizavam o guaiacol e o mercúrio como terapêutica para a doença (FONTANA, 2006).

Com o surgimento dos antibióticos, no século XX, ocorreu uma verdadeira revolução

no tratamento das infecções. Os antimicrobianos são considerados o marco inicial no desenvolvimento da farmacologia contemporânea, onde a química ocupa um papel central e os medicamentos são concebidos em laboratórios para ter uma ação direta contra doenças específicas em determinadas populações. Antes dessa descoberta, as doenças infecciosas encabeçavam as taxas de mortalidade da época (NASCIMENTO, 2005).

Mesmo após o advento dos antibióticos, surtos de infecção por *Staphylococcus aureus*, nas décadas de 50 e 60, ou por patógenos Gram-negativos, nos anos 70, em vários países, aumentaram os custos com hospitalização, despertando interesse para ações de controle de infecção hospitalar, até os dias de hoje, pois as infecções hospitalares representam sérias ameaças à segurança dos pacientes hospitalizados e grandes custos para o serviço público de saúde (FONTANA, 2006)

Segundo a OMS, o uso racional de medicamentos é uma necessidade que vem sendo alertada já há algum tempo, tendo em vista os vários problemas correlacionados com o uso inadequado dos mesmos. Com base em documentos oficiais da OMS, em todo o mundo, mais de 50% de todos os medicamentos são receitados, dispensados e vendidos de forma inadequada (BLOOM et al., 2017; PARSONAGE et al., 2017). Um dos principais problemas que compõem esse cenário é o uso indiscriminado dos antibióticos, que tem como resultado uma maior resistência microbiana e um maior custo para o serviço de saúde (DANDOLINI et al., 2012).

O padrão de resistência de microrganismos aos antimicrobianos disponíveis têm se tornado um problema de saúde pública universal. O valor gasto com um tratamento inadequado por conta da resistência dos patógenos multirresistentes é muito alto, afetando diretamente o erário. A ineficácia do extermínio das bactérias resistentes gera novas consultas, gastos com exames diagnósticos, laboratoriais e de imagem, nova indicação terapêutica, além da provável hospitalização e ocupação de leitos hospitalares por períodos superiores aos previstos inicialmente. Estimativas indicam que nos Estados Unidos são gastos bilhões de dólares por ano com o custo atribuído à resistência bacteriana (MCGOWAN, 2001).

Em nosso país, dados referentes ao impacto financeiro das infecções hospitalares ainda são escassos. Analisar esses aspectos, sobretudo em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS), pode contribuir na otimização de cuidados e melhorar a utilização de recursos financeiros (NANGINO et al., 2012).

Vários fatores podem contribuir para a prescrição incorreta e excessiva de antibióticos, evidenciando-se a dúvida no diagnóstico, a pressão exercida por parte dos doentes ou seus familiares e o excesso de consultas por dia, que pode dificultar a precisão do diagnóstico pelo

clínico (LOUREIRO et al., 2016).

Em ambiente hospitalar, quando deparamos com prescritores com menos experiência clínica, recém-formados e residentes, estes frequentemente tomam as diretrizes terapêuticas e se sentem pressionados por casos de alta complexidade. Desse modo, como a prioridade, para eles, é evitar problemas imediatos, utilizam antibióticos de amplo espectro ou vários antimicrobianos de pequeno espectro em associação. Comumente também ocorre a repetição automática das prescrições, fazendo com que a duração de um tratamento se estenda além do tempo necessário (RODRIGUES; BERTOLDI, 2010).

Pacientes hospitalizados geralmente estão acometidos de uma condição física debilitada e deficiências de imunidade, necessitando de terapia antibiótica intensa por longos períodos e estão sujeitos a complicações infecciosas graves (STICHELE et al., 2006).

Pode-se ainda considerar, níveis elevados de não adesão dos pacientes ao tratamento, os quais podem ingerir doses diferentes ou por tempo inadequado em relação ao prescrito; alia-se também a ocorrência de automedicação, através da obtenção em estabelecimentos que vendem antimicrobianos sem a devida prescrição médica (LOUREIRO et al., 2016).

No Brasil, a venda de antibióticos sem receita médica foi proibida através da publicação da Resolução do Ministério da Saúde - RDC Nº 44, de 26 de outubro de 2010 (BRASIL, 2010). Contudo, segundo o Conselho Regional de Farmácia do Pará, essa prática ainda ocorre em algumas farmácias de Brasília e em alguns estabelecimentos dos estados de São Paulo e Rio de Janeiro (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO PARÁ, 2012).

A terapêutica antimicrobiana é uma das partes mais complexas da medicina clínica; isto se deve ao grande número de agentes antimicrobianos disponíveis, a diversificada microbiota capaz de causar infecções nos indivíduos, particularmente nos admitidos em hospitais, e a impossibilidade de prever a susceptibilidade desses microrganismos aos antibióticos, ou seja, mesmo com diversas moléculas disponíveis, a resistência aumenta a cada dia, estreitando as opções de tratamento (SANTOS, 2003).

Controlar microrganismos multirresistentes é um tema emergente na atualidade, principalmente pela crescente evolução da resistência bacteriana, na contrapartida do fato de que a indústria farmacêutica não consegue superar a evolução dos patógenos resistentes com a introdução de novos fármacos (FARIA; PESSALACIA; SILVA, 2016).

Considerando-se que os antibióticos são utilizados por períodos relativamente curtos e geralmente são empregados na cura, acabam não sendo tão lucrativos quanto os fármacos que tratam enfermidades crônicas, como diabetes, distúrbios psiquiátricos, asma ou distúrbios gastrofágicos. Esse conjunto de fatores limita a busca de novas moléculas pelas indústrias

farmacêuticas (VENTOLA, 2015).

Devido à rápida disseminação e virulência exacerbada de alguns microrganismos, têm ficado evidente a incapacidade de destruir esses agentes, assim como a necessidade urgente de se encontrar novas estratégias de controle. Diversos estudos demonstram que é útil a realização de culturas de vigilância epidemiológica para nos aproximarmos da dimensão real do problema da resistência nas unidades hospitalares (MORAES et al., 2013).

A utilização de antibióticos é muitas vezes necessária para procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos. Desse modo, existe um maior risco de colonização cruzada e infecção, devido aos contatos frequentes entre os colaboradores da área da saúde e internados. Também deve ser considerado o uso intenso de equipamentos médicos para a manutenção vital. Esses fatores podem influenciar a maior prevalência de resistência aos antibióticos nas populações hospitalares e favorecer falhas na terapia empírica inicial, podendo resultar em maiores indicadores de mortalidade (STICHELE et al., 2006).

Os hospitais, principalmente, os que possuem unidade de terapia intensiva (UTI), centro cirúrgico, unidades de pediatria, berçário neonatal, clínica médica e/ou cirúrgica, em que os pacientes recebem terapias com antibióticos, representam um meio que congrega bactérias que podem se tornar resistentes aos medicamentos utilizados (SANTOS, 2004).

Um dos grandes problemas enfrentados pelos núcleos de Segurança do Paciente é a baixa adesão à higienização das mãos, a qual constitui uma violação às normas prescritas e nos parece ser um fenômeno e condição exemplar a ser investigado, com vistas que a desinfecção das mãos é um dos pilares na prevenção e controle da infecção hospitalar (NASCIMENTO, 2010).

Quando existe a necessidade de intervenção com antimicrobianos, recomenda-se que seja evitado, nos casos mais leves, o uso de antibióticos de amplo espectro, para que seja minimizada a possibilidade de indução da resistência bacteriana. Em muitos casos é frequente a utilização de antimicrobianos para infecções de provável origem viral, tornando a utilização da classe de antibióticos desnecessária e em demasia, principalmente na população infantil (ROCHA et al., 2012).

Ao indicar um antibiótico, o prescritor deverá se atentar a algumas prioridades: como a gravidade da doença, a eficácia do antibiótico, o uso prévio de outros antimicrobianos, presença de comorbidades, padrão de resistência dos microrganismos intra-hospitalares, tempo de internação, impacto epidemiológico e custos (GARCIA et al., 2007).

Recomendações de vários países sugerem a não utilização imediata de antibióticos para infecções do trato respiratório superior, destacando orientações sobre o tempo de duração

da doença e os indícios de agravamento ou piora do quadro (ROCHA et al., 2012).

No Reino Unido tem sido empregada a estratégia de prescrição tardia, onde o prescritor entrega uma receita de antibiótico, no entanto, recomenda ao paciente não a utilizar no mesmo dia; a prescrição só deverá ser considerada se o paciente se sentir pior nos próximos dias. Caso os sintomas regredirem espontaneamente, a terapia antimicrobiana deverá ser descartada (LLOR; BJERRUM, 2014).

São conhecidas várias estratégias para melhorar o uso de antimicrobianos nos hospitais. Alguns são meramente restritivos e outros são educacionais. De um modo geral, os métodos educacionais tendem a gerar menos conflitos entre os médicos, e são utilizados em programas de racionalização de terapia com antibióticos (JOHN; FISHMAN, 1997).

O uso racional de antimicrobianos não inclui apenas a limitação do uso inadequado, mas também a otimização da seleção, dosagem correta, via de administração e duração do tratamento, para maximizar a cura clínica ou a profilaxia da infecção, limitando as consequências indesejadas, como o surgimento de resistência, reações adversas e custo elevado ou desnecessário (DELLIT et al., 2007).

Em virtude da falta de opções terapêuticas disponíveis, a pesquisa, descoberta e o desenvolvimento de novos antibióticos, especialmente aqueles com novos mecanismos de ação, são hoje fundamentais para ajudar a tratar as infecções multirresistentes (BUTLER; BLASKOVICH; COOPER, 2013).

Atualmente no Brasil, a vigilância às infecções hospitalares tem-se ampliado com a implantação das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e, mais recentemente, por meio dos Comitês de Investigação de Mortes no Hospital, os quais permitem o monitoramento da qualidade dos serviços assistenciais prestados, pois as mortes associadas às infecções nosocomiais são tratadas como possivelmente evitáveis (GUIMARÃES, et al., 2011).

Para obter sucesso em uma intervenção buscando reduzir custos, indicadores de resistência bacteriana e ainda melhorar a qualidade da prescrição, três fatores são fundamentais para o sucesso de uma intervenção como essa. De acordo com uma revisão Cochrane, os três principais pontos destacados na revisão são: a) adesão da equipe de prescritores ao programa (programas educacionais, *audit and feedback*, adoção e seguimento de guidelines); b) ações restritivas (pré-autorização, e avaliação de especialistas em doenças infecciosas para a autorização da liberação do antibiótico controlado); c) intervenções estruturais (dados computadorizados, de fácil acesso aos prescritores, resultados microbiológicos rápidos e mecanismos eficazes de monitoramento) (DAVEY et al., 2013).

Com a importância global deste tema, se faz necessária a reflexão imediata e constante sobre as possíveis estratégias de contenção do uso irracional de antimicrobianos, bem como a adoção de políticas de restrição eficazes, para que a humanidade não venha a perecer por causa da falta de opção terapêutica decorrente da resistência bacteriana.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Relação entre o uso de antibióticos X resistência bacteriana

A correlação entre a utilização de antimicrobiano e resistência bacteriana tem sido percebida desde os primeiros dias de uso de antimicrobianos. Logo após o advento da penicilina, os primeiros relatos de bactérias que desenvolveram resistência à penicilina começaram a aparecer (GOTTESMAN et al., 2009).

Na idade dourada da descoberta dos antibióticos, inúmeras vidas foram poupadas, pois estes eram altamente potentes. Considerados como medicamentos "milagrosos", foram utilizados de maneira exagerada e atualmente já não são mais eficazes como eram há meio século atrás (GOLKAR; BAGASRA; PACE, 2014).

A utilização indiscriminada de fármacos antimicrobianos constitui-se como um dos principais fatores de risco para a promoção da resistência bacteriana (BRONZWAER et al., 2002).

A resistência bacteriana aos antibióticos tem se tornado um desafio crescente, à medida que as opções terapêuticas para o tratamento de algumas infecções causadas por estes têm sido cada vez mais restritas. Em hospitais americanos, a constatação de que cerca de 70% dos patógenos isolados são resistentes a, pelo menos, um antibiótico, confirma a preocupação com esse panorama (OLIVEIRA; PAULA; ROCHA, 2015).

Tem-se que ressaltar que a problemática da resistência se constitui como uma séria ameaça para a humanidade (ANDRADE; LEOPOLDO; HAAS, 2006). Todavia, se a taxa de crescimento da resistência continuar, é provável que possamos entrar no que alguns autores sugerem ser a era pós-antibiótica (MACDOUGALL; POLK, 2005).

De certo modo, existe uma constante preocupação com a detecção de resistência aos antimicrobianos. Muitas vezes não visualiza-se a amplitude que a resistência bacteriana consegue alcançar e o impacto que ela pode ter, não só no ambiente hospitalar, onde pode-se detectá-la, mas também na natureza (OPLUSTIL, 2012).

Conforme o último relatório global emitido pela OMS em relação à resistência aos antimicrobianos, foram observadas altas taxas de resistência para os seguintes

microorganismos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (PAIM; LORENZINI, 2014).

Mesmo existindo diversos mecanismos de ação dos antibióticos, as bactérias são capazes de desenvolver resistência frente à exposição aos fármacos, relacionadas à produção de enzimas com propriedades de inativar os mesmos; tais enzimas fazem a transferência de grupos químicos ou possuem capacidade hidrolítica, como as conhecidas beta-lactamases que quebram anéis beta-lactâmicos de penicilinas e cefalosporinas, ocasionando perda da capacidade antibiótica (WRIGHT, 2005).

Nota-se que as cepas produtoras de uma enzima, capaz de hidrolisar grande variedade de antimicrobianos de um único grupo, têm impacto importante no tratamento de pacientes. O que se acreditava ser exclusivo aos indivíduos hospitalizados, hoje percebemos ser um problema que se espalhou para a comunidade em geral (OPLUSTIL, 2012).

As características bioquímicas da parede celular também se relacionam com a resistência bacteriana, as quais proporcionam impermeabilidade a determinadas substâncias. As membranas externas dos microrganismos Gram-negativos possuem proteínas com características de poros que formam canais que possibilitam a passagem de muitas substâncias hidrófilas, incluindo antibióticos. Com a redução na quantidade dessas proteínas (canais de porina) há diminuição do fluxo de fármaco para dentro do microrganismo, proporcionando que a bactéria desenvolva resistência (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

A diminuição da penetrabilidade do antibiótico pode ser otimizada pela redução de receptores de membrana para antibióticos e pela existência de proteínas específicas para a retirada de substâncias nocivas para a bactéria, as conhecidas bombas de efluxo, favorecendo a perda parcial da atividade antimicrobiana e ocasionando resistência (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016).

Deve-se considerar de suma importância, a formação de biofilme bacteriano contribuindo para a resistência. As infecções ligadas aos biofilmes são difíceis de erradicar e têm motivado pesquisas científicas nos últimos 30 anos. Infecções associadas aos biofilmes incluem: colonização de dispositivos médicos implantados (cateteres venosos centrais, próteses articulares, cateteres urinários, marca-passo e válvulas cardíacas mecânicas), cáries dentárias, infecções pulmonares em pacientes com fibrose cística e feridas crônicas (OMAR et al., 2017).

2.2 Infecção hospitalar

O conceito de infecção hospitalar, segundo a Portaria Nº 2.616/98 do Ministério da Saúde, como sendo aquela adquirida após admissão do paciente e que se inicie durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou a procedimentos hospitalares (BRASIL, 1998). Também podem ser consideradas infecções hospitalares aquelas manifestadas antes de 72 horas da internação, quando associadas a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, ocorridos durante este período (GUIMARÃES et al., 2011; SOUSA et al., 2008).

As infecções causadas por microrganismos resistentes a múltiplos antimicrobianos (MDRO, sigla do inglês *multidrug-resistant organisms*) estão cada vez mais presentes nos hospitais. A extensão das doenças causadas por esses patógenos variam de acordo com a população afetada e o local onde são encontrados (MORAES et al., 2013).

Conforme a estimativa do *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC), as infecções por MDRO atingem 5% dos pacientes hospitalizados. O aumento da morbidade e o aumento da mortalidade em consequência dessas infecções estão diretamente relacionados ao difícil tratamento, em razão da disponibilidade, cada vez menor, de drogas eficazes (MORAES et al., 2013).

Atualmente, um tema que tem sido destaque em instituições hospitalares, visando a manutenção da saúde, é a Segurança do Paciente, a qual também se preocupa com as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (NASCIMENTO; TRAVASSOS, 2010).

Em decorrência da colonização de pacientes hospitalizados por microrganismos resistentes, as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) têm dedicado uma atenção emergencial para esse problema. O impacto dessa complicação infecciosa no ambiente hospitalar correlaciona-se com o prolongamento da internação, rehospitalização, sequelas, inaptidão ao trabalho, o aumento de custos e óbito (MORAES et al., 2013).

No Brasil, as infecções respiratórias hospitalares são responsáveis por 13% a 18% de todas as infecções adquiridas em hospitais. Existem fatores que parecem estar associados às pneumonias nosocomiais (PN), permitindo a identificação de grupos vulneráveis: pacientes submetidos à intubação orotraqueal e/ou ventilação mecânica; pacientes com rebaixamento do nível de consciência; indivíduos vítimas de aspiração de grande volume de secreção; condição oral deficiente; portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica; idosos; uso prévio de antimicrobianos; presença de sonda gástrica; trauma grave e broncoscopia recente (OLIVEIRA et al., 2011).

Os óbitos ligados à infecção hospitalar podem variar conforme a topografia (local da infecção), a doença de base, etiologia, entre outros. Estima-se a ocorrência de grande variação nos coeficientes de mortalidade por infecção hospitalar, entre 9 a 58%, chegando a 40% entre as infecções sanguíneas, segundo um estudo multicêntrico em hospitais brasileiros. Podemos considerar que muitas dessas mortes poderiam ser evitáveis. Desse modo, controlar e prevenir a infecção hospitalar pode direcionar recursos para outras áreas (GUIMARÃES et al., 2011).

Um dos principais patógenos responsáveis por infecções hospitalares em hospitais brasileiros é a *Pseudomonas aeruginosa*. Diversos estudos têm associado sua presença a uma propagação clonal da espécie. Notamos uma significativa importância clínica da infecção por *P. aeruginosa*, caracterizando-se pela expressão de múltipla resistência a antibacterianos associados a uma difícil extirpação da doença, ocasionando elevados índices de morbidade e mortalidade. A *P.aeruginosa* pode apresentar resistência natural ou adquirida a grande número de antibióticos utilizados na prática terapêutica (NEVES et al., 2011).

Outro agente de importância crescente na etiologia das infecções em unidades hospitalares são os *Enterococcus* spp., por serem considerados microrganismos intrinsecamente resistentes às drogas comumente utilizadas. É emergencial a atenção para *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (VRE), opção de escolha para tratamento de infecções sérias por enterococos multirresistentes, tem sido preocupante para os médicos infectologistas. Isso se deve não só pela restrita opção para o tratamento das infecções, mas à dificuldade de se colocar limites para propagação das infecções nosocomiais, principalmente por contato direto, quando ocorre o estabelecimento deste microrganismo no ambiente hospitalar. A alta incidência de casos envolve a resistência não só à vancomicina, mas também aos novos antimicrobianos, o que torna os tratamentos ainda mais limitados. A resistência individual dos enterococos às múltiplas drogas, em especial entre isolados VRE, nos quais o risco de resistência associada entre as opções terapêuticas alternativas de infecções graves, incluindo ampicilina, altas concentrações de aminoglicosídeos e linezolida, tem sido comumente relatado (KOBAYASHI et al., 2011).

Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) ainda são uma complicação frequente em pacientes hospitalizados. Entre elas, destacam-se as infecções sanguíneas, em que os dispositivos intravasculares, em especial o cateter venoso central (CVC) de curta permanência, são suas principais causas. Em unidade de Terapia Intensiva (UTI) essa ocorrência pode ser ainda maior, uma vez que o CVC é mantido por mais tempo (JARDIM et al., 2013).

Entre as várias doenças que ocorrem em ambientes hospitalares, destacam-se as

pneumonias nosocomiais (PN), que são desenvolvidas em ambiente hospitalar e não estão presentes, ou incubadas, no paciente quando o mesmo é internado (OLIVEIRA et al., 2011).

A pneumonia nosocomial é definida como infecção do trato respiratório inferior que acomete o parênquima pulmonar e ocorre após 48 h ou mais de internação na unidade de terapia intensiva (UTI). Embora existam avanços tecnológicos ocorridos no suporte ventilatório, na identificação de novos agentes causadores e no desenvolvimento de novos antimicrobianos e vacinas, a pneumonia correlacionada com a estadia na UTI continua sendo frequente e grave, sendo causa de mais da metade das prescrições de antibióticos nessa unidade (GARCIA et al., 2007).

O início do tratamento empírico precoce e apropriado é essencial para otimizar a recuperação do paciente e reduzir a mortalidade, devendo ser iniciada prontamente. Estudos recentes sugerem uma frequência maior de bactérias multirresistentes em pneumonias de pacientes em UTI, sugerindo um pior desfecho (GARCIA et al., 2007).

Considerando-se que o número de pacientes em Unidades de Terapia Intensivas (UTIs) seja inferior, se comparado com o número de pacientes em outros setores, a prevalência de infecções ligadas aos cuidados em saúde (IACS) é significativamente maior em UTIs do que em outros setores. A possível causa deve estar nas diversas intervenções diagnósticas ou terapêuticas invasivas, como o uso acentuado de uma variedade de antibióticos de amplo espectro e a presença de doenças subjacentes, ventilação mecânica, colocação de cateteres, monitoramento invasivo de pressão, bem como longos períodos de internação (DERELI et al., 2013).

De maneira global, as infecções hospitalares estão entre as principais causas do aumento da morbidade e mortalidade, do aumento do tempo de internação, aumentando proporcionalmente os custos, como acontece no Brasil (DERELI et al., 2013).

Quando nos referimos aos custos associados ao tratamento de pacientes portadores de infecção, estudos existentes sobre os gastos são controversos e possuem metodologias variadas, pois geralmente abordam diversos custos diretos, tais como tratamento antimicrobiano, tempo de estadia extra, necessidade de isolamento do paciente, uso de equipamento de proteção individual (EPI), gastos com exames laboratoriais, cuidados médicos e de enfermagem, dentre outros (OLIVEIRA; PAULA; ROCHA, 2015).

2.3 Políticas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

A Portaria nº 2.616/98 - do Ministério da Saúde, dispõe sobre a obrigação da manutenção pelos hospitais brasileiros de programas de controle de infecções hospitalares, considerando que as infecções nosocomiais favorecem um risco significativo à saúde dos usuários dos estabelecimentos de saúde (BRASIL, 1998). A prevenção e controle de infecções hospitalares envolvem ações de qualificação da assistência hospitalar, de vigilância sanitária e outras, tomadas no âmbito do Estado, do Município e de cada hospital (SOUSA et al., 2008).

Em 1999, o CFM (Conselho Federal de Medicina) aprovou a Resolução Nº 1.552/99, que estabelece com clareza em seu Artigo 1º – “*A prescrição de antibióticos nas unidades hospitalares obedecerá às normas emanadas da CCIH*”(CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 1999). Desse modo, o CFM consagra, mais uma vez, que a responsabilidade dos serviços de saúde e dos médicos não é apenas com os pacientes individuais, mas também com toda a comunidade, com a adoção de condutas que minimizem o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana pelo uso inadequado de antibióticos (OSELKA, 2001).

Apesar da Portaria nº 2.616/98 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998) especificar medidas de prevenção e controle das infecções hospitalares, o problema da infecção hospitalar (IH) no Brasil cresce diariamente. Tem-se que ressaltar que o custo dos pacientes com IH é três vezes maior do que o custo dos clientes sem infecção (SOUSA et al., 2008).

Embora a legislação esteja vigente no país, os índices de IH permanecem altos - 15,5%, o que corresponde a 1,18 episódios de infecção por cliente internado com IH - nos hospitais brasileiros. Um fato ainda mais relevante está ligado às Instituições de saúde pública no país, pelo fato de possuírem taxas de IH ainda maiores (18,4%) em relação aos hospitais privados (SOUSA et al., 2008).

A CCIH deverá estar subordinada diretamente à administração superior do hospital, fato que irá favorecer a comunicação e resolução imediata dos problemas ligados às infecções (HORR et al., 1978).

Dentre as atividades de relevância da CCIH podem ser destacadas: controle do ambiente, controle do pessoal, controle de produtos químicos utilizados na desinfecção de ambientes, elaboração de normas e rotinas (protocolos), investigação epidemiológica e reuniões periódicas (HORR et al., 1978).

Um programa sistemático desenvolvido por uma equipe multidisciplinar torna-se uma estratégia econômica para melhorar o uso de antibióticos em um hospital e tem um impacto nítido na prática de prescrição, uso de antibióticos, redução de gastos e resistência

bacteriana (BANTAR et al., 2003).

Entre tantas atribuições visando o combate às infecções hospitalares, a CCIH é responsável por selecionar antibióticos de uso restrito no ambiente hospitalar, bem como adotar uma política de liberação desses antibióticos, com base em protocolos clínicos bem estabelecidos (BRASIL, 1998).

O rastreamento do perfil de resistência aos antibióticos dos microrganismos de um hospital é fundamental para nortear o tratamento adequado dos pacientes, especialmente para os casos mais graves, uma vez que o tratamento deve ser iniciado antes do resultado das culturas (MILLAN et al., 2012).

Praticamente é quase um consenso de que o método de trabalho atualmente dominante de controle e prevenção de infecções relacionadas à assistência em saúde, por meio da vigilância epidemiológica, não é eficaz para avaliar a adesão e o teor da qualidade de práticas de controle e prevenção ao atuar de forma retrospectiva com indicadores de desfecho, ou seja, quando os eventos já aconteceram (JARDIM et al., 2013).

Os programas de controle de infecção hospitalar (PCIH), utilizados pelas comissões de controle, avaliam os resultados microbiológicos, identificam a prevalência e a incidência de casos de infecções hospitalares, classificando-as segundo o local da infecção, especialidade médica responsável pelo caso, setor do hospital e outras características para estabelecer fatores de risco (SILVA; LACERDA, 2011).

Essas avaliações, no entanto, não são suficientes para reconhecer ou determinar a qualidade das práticas assistenciais realizadas e atuar preventivamente (SILVA; LACERDA, 2011).

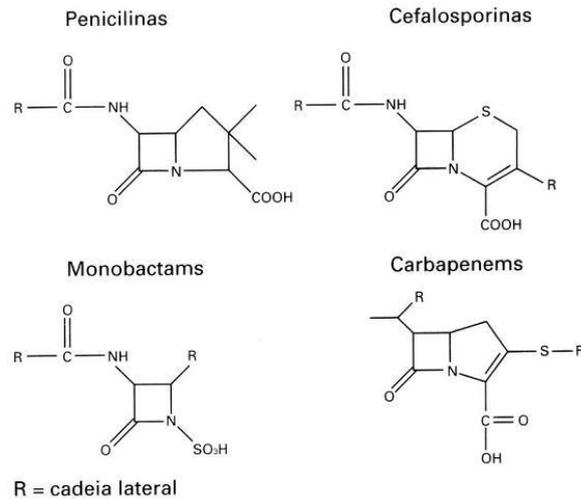
2.4 Características dos grupos de antibióticos de reserva

Entre os principais grupos de antibióticos de reserva terapêutica, pode-se considerar: β -Lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos), Quinolonas, Glicopeptídeos, Oxazolidinonas, Macrolídeos e Lincosaminas.

2.4.1 Beta-lactâmicos

Este grupo possui em comum em seu núcleo estrutural o anel β -lactâmico, responsável pela atividade bactericida, o qual interfere na síntese de peptidoglicano. Alguns antibióticos que pertencem a este grupo são: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos (CASTANHEIRA, 2013).

Figura 1- Estrutura química dos antibióticos beta-lactâmicos



Fonte: WILLIAMS, J.D. β -lactamases and β -lactamase inhibitors. *Inter. J. Antimicrob. Agents*, 12: 3-7, 1999.

As principais formas de resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos ocorrem pela produção de β -lactamases (meio mais eficaz e rotineiro dos microrganismos alcançarem a resistência); também por alterações estruturais das proteínas ligadoras de penicilina (PLP) codificadas pelo gene *mecA*; diminuição da permeabilidade bacteriana ao antibiótico, através de mutações e modificações nas porinas, proteínas que tornam possível a entrada de nutrientes e outros elementos para o interior da bactéria (BRASIL, 2007).

Os carbapenêmicos: imipenem, meropenem e ertapenem, estão disponíveis na prática clínica nos EUA, Europa e Brasil, por possuírem um amplo espectro de ação em infecções sistêmicas e serem estáveis à maioria das β -lactamases (BRASIL, 2007).

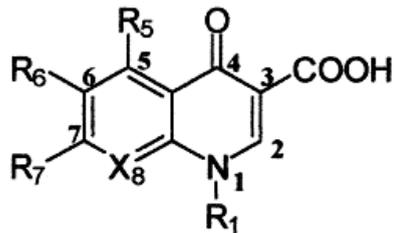
O meropenem tem um pouco mais de atividade contra bactérias Gram-negativas, enquanto que o imipenem se destaca pela atividade levemente superior contra Gram-positivos. O ertapenem não tem atividade contra *P. aeruginosa* e *A.baumannii*. O FDA (*Food and Drug Administration*) recomenda a utilização do meropenem em infecções graves, dentre elas em meningite bacteriana (XAVIER, 2015).

2.4.2 Quinolonas

Uma nova conquista chave no aprimoramento das quinolonas foi a modificação do núcleo das quinolonas, através da incorporação de diferentes substituintes nas posições N-1, C-6, C-7 e C-8. Esses remodelamentos alteraram a atividade antimicrobiana, farmacocinética e propriedades metabólicas das quinolonas. Algumas das essenciais mudanças incluíram a

inclusão de um átomo de flúor em diferentes posições (ANDRIOLE, 2005).

Figura 2 - Estrutura básica das quinolonas



Fonte: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=818

O mecanismo de ação das quinolonas é interferir na replicação do DNA, proporcionando a morte celular bacteriana, através da destruição cromossômica. Atravessa a parede celular através de canais de porinas, inibindo diretamente a reprodução bacteriana interagindo com duas enzimas, sendo elas: a DNA-girase e a topoisomerase IV, enzimas fundamentais ao processo de replicação bacteriano, pois tornam a molécula de DNA compacta e biologicamente ativa, apta à replicação (ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ; GARZA-MAYÉN; VÁZQUEZ-LÓPEZ, 2015).

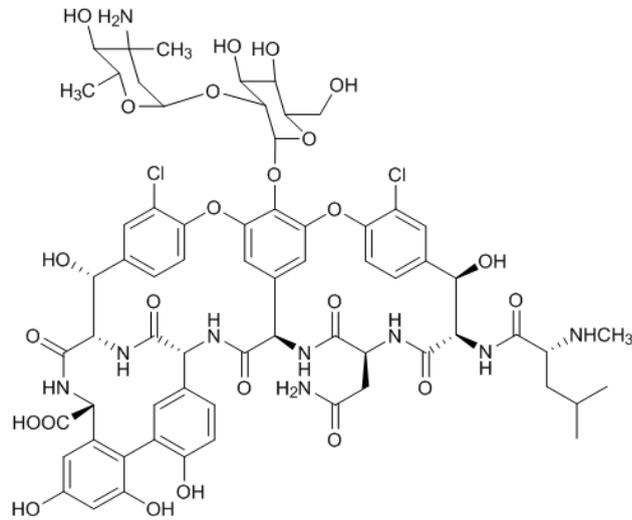
O principal mecanismo da resistência às quinolonas é o acúmulo de mutações nas enzimas bacterianas, alvos das fluoroquinolonas: DNA girase e DNA topoisomerase IV. Geralmente são necessárias diversas mutações para que a resistência resulte em alterações clínicas importantes, uma vez que os organismos de tipo selvagem são extremamente suscetíveis (STRAHILEVITZ et al., 2009).

As quinolonas são antibióticos de espectro amplo, bactericidas com ação rápida, baixa toxicidade geral e vantagem de administração por via oral ou parenteral. Devido a esses atributos, as quinolonas podem ser utilizadas no tratamento de várias enfermidades adquiridas na comunidade e em estabelecimentos de saúde, sendo uma das classes de antimicrobianos mais prescritas, tendo o ciprofloxacino como seu principal representante (PALLECCHI et al., 2012).

2.4.3 Glicopeptídeos

Como representantes principais deste grupo, temos a vancomicina e a teicoplanina. A vancomicina, foi disponibilizada para o uso clínico em 1958, mas seu uso em maior escala ocorreu nos anos 80, com o advento de infecções por estafilococos resistentes à oxacilina e redução da toxicidade por purificação dos compostos disponíveis (BRASIL, 2007).

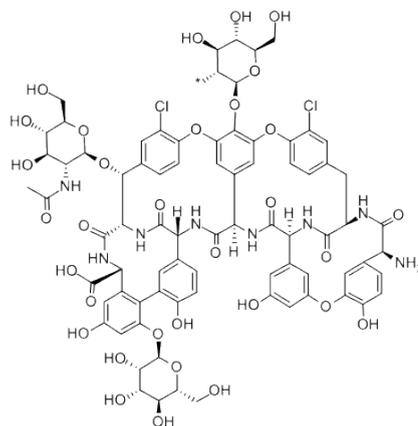
Figura 3 - Estrutura química da vancomicina



Fonte: <http://chem257.pbworks.com/w/page/15645837/Vancomycin>

A teicoplanina é considerada um dos principais antimicrobianos glicopeptídeos, sendo principalmente ativa contra microrganismos Gram-positivos, incluindo espécies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*. É conhecida por suas melhores propriedades de distribuição, além de uma meia-vida de eliminação maior que a vancomicina, o que favorece sua administração única diária (AHN et al., 2011).

Figura 4 - Estrutura química da teicoplanina

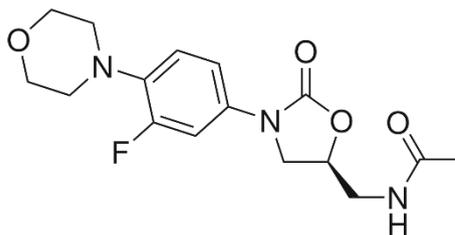


Fonte: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_DE_CB1308141.htm

2.4.4 Oxazolidinonas

A linezolida é um fármaco antibacteriano sintético dentro da classe de oxazolidinonas. É um antimicrobiano de vasto espectro, que demonstra atividade contra patógenos aeróbios Gram positivos e microrganismos anaeróbios. Ela possui atividade bacteriostática contra enterococos e estafilococos e atividade bactericida contra a maior parte das cepas de estreptococos (MORAZA et al., 2015).

Figura 5 - Estrutura química da linezolida



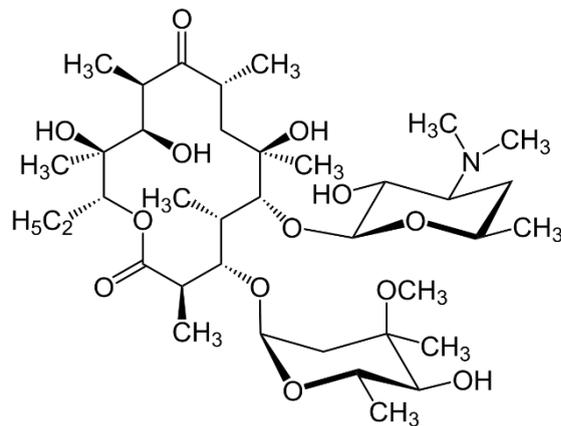
Fonte: <http://www.monografias.com/trabajos85/agentes-antibacterianos/agentes-antibacterianos3.shtml>

Com respeito a eventos de resistência, embora rara, já foi relatada, sendo atribuída ao mecanismo de mutação no gene 23SrRNA, talvez por conta da pressão seletiva. Do ponto de vista farmacológico, possui apresentação intravenosa e oral, considerando-se que a absorção oral é muito interessante (próximo de 100%). É metabolizada por oxidação, não necessitando da função específica de um órgão (não é preciso ajustar a dose em indivíduos com insuficiência renal ou hepática leve ou moderada) (BRASIL, 2007).

2.4.5 Macrolídeos

Neste grupo de antibióticos, constituídos quimicamente por um anel macrocíclico de lactona, ao qual ligam-se um ou mais açúcares, encontram-se os seguintes antimicrobianos: azitromicina, claritromicina, eritromicina, espiramicina, miocamicina e roxitromicina. Quanto ao espectro de ação apresentam muita semelhança, diferenciando-se apenas quanto à potência contra alguns patógenos (BRASIL, 2007).

Figura 6 - Estrutura química dos macrolídeos



Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Macrolide>

A azitromicina é protótipo da classe dos azalídeos e derivado sintético da eritromicina, diferindo desta pela inclusão de um átomo de nitrogênio no grupo metil na posição 9a do anel lactâmico. Em decorrência da organização estrutural, apresenta alguns atributos farmacocinéticos e microbiológicos que lhe confere algumas vantagens sobre a eritromicina: é mais tolerante à acidez gástrica, o que lhe confere maior biodisponibilidade; apresenta rápida e elevada difusão tecidual e meia vida biológica bastante prolongada, o que lhe favorece um esquema posológico de dose única diária (TORTAMANO; ANTONIAZZI, 2007).

Vários macrolídeos foram desenvolvidos, mas apenas a azitromicina e a claritromicina são utilizados clinicamente com frequência (TEIXEIRA, 2015).

A claritromicina possui grande atividade contra bactérias Gram-positivas, sendo 2 a 4 vezes mais ativa que a eritromicina e contra a maior parte dos estreptococos e estafilococos sensíveis à oxacilina. Tratando-se de Gram-negativos a atividade da claritromicina é semelhante à eritromicina; para anaeróbios a atividade é discreta, tal qual a eritromicina (BRASIL, 2007).

Em relação à azitromicina, é um antibiótico macrolídeo semi-sintético, sendo um dos antimicrobianos mais utilizados nos Estados Unidos da América (EUA), desde o início de sua utilização, nos anos 90. Em 2010, 53,6 milhões de prescrições foram dirigidas para a azitromicina (LU et al., 2015); possui propriedades adicionais, dentre elas a atividade imunomoduladora e a capacidade de estimular a motilidade gastro-duodenal (BROAD; SANGER, 2013).

No que diz respeito às características farmacológicas a azitromicina e a claritromicina

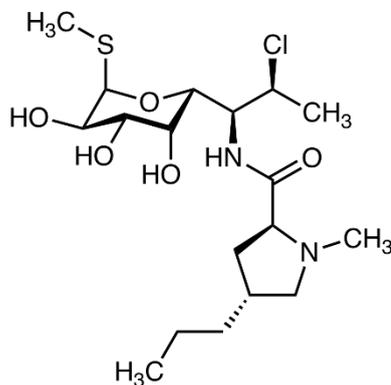
apresentam menor intolerância gástrica do que a eritromicina e têm uma meia-vida superior, permitindo que sejam administradas em dose única (azitromicina) ou duas vezes ao dia (claritromicina) já a eritromicina necessita de quatro doses diárias. Apresentam boa penetração tecidual no ouvido médio, seios paranasais, mucosa nasal, amígdalas, tecido pulmonar, pleura, rins, fígado, vias biliares, pele e próstata. Todavia, não têm bom alcance nas meninges, tecido ósseo e líquido sinovial (BRASIL, 2007).

Alguns estudos demonstraram que os macrolídeos apresentam também propriedades anti-inflamatórias e antivirais (LUISI et al., 2012).

2.4.6 Lincosaminas

A lincomicina e seu derivado semi-sintético clindamicina, pertencem ao grupo das lincosaminas e foram incorporadas na prática clínica como fármacos de uso oral em 1960 e 1969, respectivamente. A clindamicina é um antibiótico amplamente utilizado, que possui melhor atividade e maior absorção por via oral (GUIMARÃES et al., 2010).

Figura 7 – Estrutura química da clindamicina



Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Clindamycin>

As lincosamidas possuem propriedades antimicrobianas análogas aos macrolídeos e agem pelo mesmo mecanismo de ação (GUIMARÃES et al., 2010).

A ação da clindamicina ocorre pela inibição da translocação bacteriana ribossômica, afetando a síntese proteica. A resistência à clindamicina pode ser desencadeada pela presença de outros antimicrobianos. *In vitro*, a indução da resistência à clindamicina pela eritromicina pode ser notada pela colocação de um disco de eritromicina próximo a um disco de clindamicina, observando-se os efeitos da presença da eritromicina no halo da clindamicina (LUNA et al., 2010).

Com possibilidade de ser administrada por via oral, endovenosa (EV) ou tópica, a clindamicina, entretanto, não atravessa a barreira hematoencefálica. A concentração no tecido ósseo é 1/3 da plasmática; atravessa a placenta atingindo o feto, mas não há descrição de teratogenicidade (BRASIL, 2007).

A clindamicina é o antibiótico de escolha para o tratamento de infecções de pele e tecidos moles causados por estafilococos, especialmente MRSA, devido à absorção oral, excelente difusão e não requerer ajuste da dose na insuficiência renal. É uma excelente opção terapêutica em pacientes ambulatoriais, bem como para a continuação de uma terapia parenteral. Também é o tratamento alternativo para pacientes alérgicos à penicilina (TAMARIZ-ORTIZ et al., 2009).

2.5 Antimicrobianos de reserva

Utilizar o antibiótico apropriado é um componente fundamental para o êxito de qualquer tratamento contra infecções, visando retardar o aparecimento e propagação de agentes resistentes aos antimicrobianos nos recintos de cuidados de saúde. As metodologias ideais para diminuir o uso errado ou excessivo desses medicamentos, diferem por instituição; decidir qual é o método mais eficaz pode ser uma tarefa difícil. Apesar de diretrizes governamentais e profissionais, muitos estabelecimentos ainda não implantaram políticas ou programas de uso de antimicrobianos (FRIDKIN et al., 2002).

A implantação do pré-requisito de autorização prévia para antibióticos injetáveis em um hospital de ensino, demonstrou que as despesas com antimicrobianos parenterais totais diminuíram 32% e a susceptibilidade a todos os antibióticos beta-lactâmicos e quinolonas aumentaram, sem comprometer os resultados do tratamento ou a duração da internação (WHITE et al., 1997).

Em um estudo realizado por Quale e colaboradores (1996), que alterou o formulário de solicitação de antimicrobianos, em um hospital, restringindo o uso de cefotaxima e vancomicina e adicionando inibidores de beta-lactamase substituindo cefalosporinas de terceira geração e clindamicina, notou-se que o uso médio mensal de cefotaxima, ceftazidima, vancomicina e clindamicina diminuiu em 84%, 55%, 34% e 80%, respectivamente. Em relação à prevalência da colonização fecal com VRE, também ocorreu a diminuição de 47% para 15%, e o número de pacientes que possuíam espécimes clínicos positivos a cultura diminuiu gradualmente, trazendo resultados positivos após a restrição (QUALE et al., 1996).

Na Irlanda do Norte em 1989 - um estudo realizado em um hospital geral com 370

leitos, indicou que o monitoramento intensivo sobre as prescrições de antimicrobianos conseguiu reduzir de maneira significativa o número de antibióticos prescritos e consequentemente diminuiu custos. As despesas começaram a aumentar quando o acompanhamento ativo foi suspenso; a maioria dos prescritores que participaram do estudo consideraram como positiva a política adotada para o uso hospitalar dos antibióticos (MCELNAY et al., 1995).

Estudos nos mostram que os valores gastos com antimicrobianos em um hospital variam de 20% a 50% do orçamento total de medicamentos. Em uma pesquisa realizada em um hospital universitário de nível terciário, a implementação de um programa de controle de uso de antimicrobianos constituído por três estratégias, sendo: intercâmbios terapêuticos automáticos; políticas de restrição antimicrobiana; e conversão parenteral para oral, o programa resultou em uma redução na proporção de antimicrobianos no orçamento total (SALAMA; ROTSTEIN; MANDELL, 1996).

Diversos estudos apontam que a preservação de antimicrobianos pode ser melhorada, principalmente, adotando-se cursos mais curtos desses fármacos do que os praticados habitualmente em certas comorbidades; alguns exemplos ocorrem na pneumonia relacionada ao ventilador, pneumonia adquirida na comunidade e artrite séptica (BARTLETT, 2011).

As restrições através de formulários, permitem impor limites na disponibilidade de antibióticos específicos. Em um programa de gerenciamento de antimicrobianos desenvolvido em 1993 no hospital da Universidade da Pensilvânia, o formulário foi elaborado observando-se a disponibilidade de um único agente antimicrobiano isento restrição em cada grupo de antibióticos, proporcionando alternativas prévias ao uso dos agentes restritos. Os resultados desse estudo sugeriram uma inclinação para economia de custos (GROSS et al., 2001).

Uma outra estratégia interessante para alcançar a contenção da resistência é o ciclismo antimicrobiano, que consiste na retirada programada e a substituição de uma classe de antimicrobiano ou um antibiótico específico, para evitar ou reverter o desenvolvimento de resistência bacteriana. Em vários aspectos, o ciclismo é uma forma de tentar obter a heterogeneidade controlada de uso antimicrobiano, para diminuir as pressões de seleção dos patógenos (DELLIT et al., 2007).

O ciclismo pode ser um mecanismo de forçar mudanças de prescrição entre os prescritores. Contudo, a otimização do uso de antimicrobianos através de métodos mais difíceis, como educação médica, suporte à decisão assistida por meios informatizados, avaliações de uso de fármacos e *feedback* de desempenho, não deve ser ignorada (WEINSTEIN; FRIDKIN, 2003).

Outro fator importante no tocante aos antimicrobianos restritos é a interação dos especialistas em doenças infecciosas sobre o manejo de pacientes infectados. Diversos estudos avaliaram o impacto das consultas com esses especialistas e mostraram que a atuação desse profissional propicia um melhor gerenciamento da bacteremia, melhor uso de antibióticos, terapia mais apropriada, diminuição de custos de cuidados e o diagnóstico mais preciso (BORER et al., 2004).

A atuação do farmacêutico junto à equipe de especialistas em doenças infecciosas pode trazer benefícios à instituição. Estudos mostraram que a auditoria realizada por um farmacêutico clínico e um médico infectologista, em um hospital comunitário, levou à redução de 22% no uso de antibióticos parenterais de amplo espectro, bem como a uma redução nas taxas de infecções nosocomiais por Enterobacteriaceae resistente a antibióticos durante um período de 7 anos (BARLAM et al., 2016). Essa estratégia de auditoria também tem sido eficiente em hospitais infantis, diminuindo significativamente o uso de antimicrobianos e os erros de dosagem, enquanto limitam a evolução da resistência bacteriana (NEWLAND et al., 2012).

Divulgar os dados de monitoramento do uso de antimicrobianos em hospitais pode ajudar a reduzir o uso excessivo de fármacos antimicrobianos e reduzir a resistência antimicrobiana. Alguns estudos sugerem que a interpretação de dados locais auxilia nas tomadas de decisões, melhorando o direcionamento para o provável agente causador da infecção, bem como promovendo o uso racional do antimicrobiano, proporcionando maior qualidade terapêutica (FRIDKIN et al., 2002).

A restrição do uso dos antibióticos é uma estratégia fundamental para o desenvolvimento do uso racional e seguro dos antimicrobianos (FREIRE; DE SOUZA, 2009).

Definir a lista de antibióticos de uso restrito, ou de reserva terapêutica, fortalece a promoção do uso racional, pois a dispensação e o acesso a este arsenal terapêutico, depende da prévia aprovação e autorização do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH). Em geral, esses antimicrobianos são os mais caros, mais tóxicos e apresentam maior capacidade de induzirem resistência, propiciando o aparecimento de cepas multirresistentes (XAVIER, 2015).

Múltiplas estratégias, compreendendo educação de prescritores, restrição através de formulário específico, racionalização do uso de antimicrobianos e programas informatizados foram propostos para otimizar o uso de antibióticos. A forma mais efetiva de melhorar a utilização de antimicrobianos certamente deverá envolver um programa amplo, que consiga incorporar diversas estratégias e a colaboração entre as especialidades de um determinado

estabelecimento de saúde (FISHMAN, 2006).

Pode-se citar vários métodos para otimizar o uso de antimicrobianos em hospitais, incluindo diretrizes, avaliações do uso de antibióticos, resultados microbiológicos, elaboração de formulários de restrição antimicrobiana, uso ordenado de antibióticos e formas de interrupção automática do uso e auditorias antimicrobianas (JARVIS, 1996).

Apesar de inúmeras estratégias disponíveis, e de seus resultados palpáveis, é fundamental que haja a adesão de todo o corpo clínico do hospital à um desses programas, adotando, efetivamente as diretrizes emanadas de um plano de diminuição de indicadores de resistência bacteriana. O simples fato de informar a existência de uma estratégia, sem adotá-la efetivamente não levará a nenhum resultado.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi avaliar os padrões de solicitação/liberação de antibióticos de uso restrito, pelos médicos do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), por meio de um sistema informatizado utilizado pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH).

3.2 Objetivo específico

Verificar os motivos da autorização ou não autorização dos mesmos pela equipe da SCIH, conhecendo a política de liberação desses antibióticos.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com a observação do consumo dos antibióticos controlados pelo SCIH no Conjunto Hospitalar de Sorocaba, nos anos de 2013-2014-2015 - até outubro de 2016, totalizando 45 meses, através da análise dos registros informatizados das requisições de antibióticos de reserva terapêutica, bem como as justificativas para sua liberação ou não liberação.

4.2 Cenário

O estudo foi realizado no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), que é um complexo hospitalar único, composto pelos Hospitais Prof. Dr. Linneu Mattos Silveira (conhecido como Hospital Regional) e pelo Hospital Leonor Mendes de Barros, ambos são hospitais-escola, pertencentes à Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo e conveniados à Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Os pacientes são atendidos através do Sistema Único de Saúde (SUS).

O CHS é responsável pelo atendimento ao nível terciário de 48 municípios do sudoeste paulista, contemplando uma população de mais de três milhões de habitantes. É referência em trauma para toda a região, pois é o único hospital com neurocirurgião de plantão presencial.

Esse complexo hospitalar tem por finalidade: prestar assistência médico-hospitalar, em regime ambulatorial, de emergência e de internação, em todas as áreas da medicina, a nível secundário e terciário, de forma integral, regionalizada e hierarquizada, visando a promoção da saúde, ao tratamento e a reabilitação da população como um todo.

Também tem por finalidade: promover o ensino e treinamento para categorias profissionais que atuem na área da medicina e de interesse em saúde pública; integrar-se no Sistema Unificado de Saúde como parte necessária no sistema de referência e contra-referência; atuar como hospital universitário e servir para o ensino e pesquisa, mediante celebração de instrumentos legais com entidades públicas ou privadas.

4.3 Amostra

Os dados foram extraídos de um banco de dados, proveniente do sistema informatizado do Centro de Referência e Informação Sobre Antibióticos, denominado CRIA,

no qual são cadastradas as solicitações de utilização (formulários) e serve de base para a análise e possível autorização da utilização dos antibióticos e demais antimicrobianos controlados pelo SCIH, pela equipe de infectologistas do CHS. Esse sistema informatizado funciona através da intranet do CHS, ou seja, é para uso exclusivo no CHS.

Figure 8 - Formulário de solicitação de antimicrobiano de uso restrito

| Secretaria de Estado da Saúde Coordenadoria de Saúde do Interior Conjunto Hospitalar de Sorocaba | | | |
|---|------------------|---|-------------|
|  | |  | |
| CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRITO | | | |
| NOME DO PACIENTE | | REGISTRO | DATA: |
| CLÍNICA/SETOR | LEITO | IDADE | PESO |
| DIAGNÓSTICO DE INTERNAÇÃO | | DATA: | |
| INSUFICIÊNCIA RENAL? <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM CREATININA: | | | |
| MEDICAMENTOS UTILIZADOS: | | | |
| MEDICAMENTO SOLICITADO | POSOLOGIA / DOSE | DURAÇÃO DO TRATAMENTO | |
| JUSTIFICATIVA DO USO / INFECÇÃO | | | |
| CULTURA? / MATERIAL COLHIDO / AGENTE ISOLADO | | | |
| NOME DO MÉDICO | | ASSINATURA E CARIMBO | |
| PARA USO DA FARMÁCIA | | | |
| FORNECIDO POR: | DATA | QUANTIDADE | OBSERVAÇÕES |
| 1. | | | |
| 2. | | | |
| 3. | | | |
| 4. | | | |
| 5. | | | |
| 6. | | | |
| 7. | | | |
| 8. | | | |
| 9. | | | |
| 10. | | | |
| 11. | | | |
| 12. | | | |
| 13. | | | |
| 14. | | | |
| 15. | | | |
| Implantação do Formulário: 16/05/05 | | | |
| <small>Av. Com. Pereira Inácio, 584 - Bairro Lageado - Sorocaba - SP - CEP 18031-000 - FONE: 3332-8100 C.N.P.J. 46.374.500/014-08</small> | | | |

Fonte: Elaboração própria

Figure 9 - Tela de cadastro do sistema informatizado CRIA

Fonte: Elaboração própria

Das mais de 30.000 prescrições extraídas do sistema, cerca de 4.000 foram descartadas por conterem medicamentos antivirais e antifúngicos ou por conterem dados incompletos. Após a remoção desses registros, foram avaliadas as requisições de antibióticos controlados entre os meses de janeiro de 2013 a outubro de 2016 em um total de 26.612 requisições.

4.4 Análise de dados

Os dados extraídos tratados como estatística descritiva e quando houve necessidade de comparação entre grupos, foi utilizada a Análise de Variância seguida do Teste de Tukey e Kramer com nível de significância de 5%. O software utilizado foi o GraphPad Instat. Versão 3.05.

5 RESULTADOS

Os resultados obtidos decorrentes da pesquisa desenvolvida estão apresentados no artigo intitulado “Evaluation of a control system for the prescription of restricted antibiotics in a large Brazilian hospital” o qual foi submetido à revista para publicação. O comprovante de envio encontra-se no Anexo A.

Title page

Title: Evaluation of a control system for the prescription of restricted antibiotics in a large Brazilian hospital

Authors:

Isaltino Pereira de Andrade Junior¹ - isaltino.andradejr@gmail.com

Fernando de Sá Del Fiol^{1,2} – fernando.fiol@prof.uniso.br

1. Pharmaceutical Sciences Program – University of Sorocaba – Sorocaba, S.P. Brazil.

University of Sorocaba – Rodovia Raposo Tavares, Km 92,5 Sorocaba, SP. Brazil

2. Corresponding author: fernando.fiol@prof.uniso.br

Word count: 2910

Running head: Control system of antibiotics prescription

Abstract

Objectives: This study aimed to evaluate patterns related to the request of restricted antibiotics by the physicians of a Brazilian public hospital in order to examine the reasons for authorization and non-authorization. **Methods:** This study evaluated a system for the prescription of restricted antibiotics in a large hospital in Brazil. We evaluated 26,612 requests of 22 restricted antibiotics using a computerized system to request and approve these antibiotics. **Results:** Results showed that 95% of restricted antibiotic applications were approved, while only 0.52% were not approved. The lack of microbiological data to support approval decisions and the lack of patient clinical data may be responsible for the frequency of approval of these drugs. The lack of standardization of treatments was also evident in the large discrepancy in the doses and durations of treatments with these antibiotics. It is essential that the hospital's management ensures technical and structural conditions for an effective antibiotic stewardship to be implemented, generating financial savings and reducing instances of antimicrobial resistance. **Conclusions:** These data show that the simple control of antibiotics is not sufficient for the establishment of an antibiotic stewardship system. It is necessary that all multidisciplinary teams are involved and that the hospital management offers all the technical and infrastructure conditions necessary to implement rational antibiotic prescription and approval control.

Keywords: Antimicrobial stewardship; Antimicrobial resistance; Restricted antibiotics

Background

Since the introduction of modern antibiotic therapies following the discovery of penicillin by Flemming in 1928, these drugs have been treated as the only alternative for combating and preventing infections. During the golden age after the discovery of antibiotics, countless lives were spared, as these antibiotics were highly effective. Once considered to be “miracle” medicines, they are no longer as effective as they were half a century ago ¹.

Antibiotics are used unnecessarily without controls and standardization in their prescription. These factors have led to the emergence of increasingly resistant microorganisms, which have no known means of treatment ^{2,3}.

The worst-case scenarios associated with antimicrobial resistance will most certainly occur in the hospital environment because of the serious illnesses of hospitalized patients, the greater vulnerability of the body during surgical procedures and the placement of catheters, and, especially, the significant use of antibiotics ⁴.

The impact on morbidity and mortality indicators associated with antimicrobial resistance is difficult to estimate. The Center for Disease Control and Prevention (CDC) conservatively estimates that more than 2,000,000 people are affected every year by multi-resistant microorganisms and approximately 23,000 patients die from these infections ⁵.

Hospitalized patients are generally afflicted with a weakened physical condition and impaired immunity, requiring intensive antibiotic therapy for long periods, which subjects them to serious infectious complications. The use of antibiotics is often necessary for invasive diagnostic and therapeutic procedures. Thus, a greater risk of cross-colonization and infection result from the frequent contact between healthcare workers and boarding schools. These factors may influence the higher prevalence of antibiotic resistance in hospital populations and favor failures in initial empirical therapy, which may result in more cases of mortality ⁶.

Several strategies are known to improve the use of antimicrobials in hospitals. Some

are merely restrictive, and others are educational. In general, educational methods tend to generate less conflict among physicians, and are used in programs to rationalize antibiotic therapy⁷⁻⁹. Models in which antibiotic use in ICUs (Intensive Care Units) is restricted, such as in the case of vancomycin, have shown reductions in their prescription and, consequently, in the number of antibiotic-resistant microorganisms, including vancomycin-resistant enterococci (VRE)¹⁰.

A study published in 2013 evaluated restrictive policies for the prescription of ceftriaxone and ciprofloxacin in a 450-bed hospital. Between the first month of the experiment and the sixth final month, there was a 95% reduction in the use of ceftriaxone and 72.5% in ciprofloxacin. During the same period, rates of hospital infections by *C. difficile* and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) fell 77% and 25%, respectively. The amount of ESBL-producing coliforms (extended-spectrum beta-lactamases) fell by 17%.⁸

Antibiotic stewardship programs aim to select the appropriate antibiotic agent, establish the proper dose, determine the administration and duration of antibiotic therapy, all while reducing costs, offering the best treatment to the patient, and reducing the indicators of antimicrobial resistance^{11,12}.

A systematic review followed by a meta-analysis published in 2017 evaluated the effect of antibiotic stewardship programs on the incidence of infections and colonization by multi-resistant microorganisms. Thirty-two studies were selected from 1960 to 2016, comprising approximately 9.0 million patients. The authors concluded that “Antibiotic stewardship [programs] significantly reduce the incidence of infections and [colonization] with antibiotic-resistant bacteria and *C. difficile* infections in hospital inpatients. These results provide stakeholders and policy-makers with evidence for implementation of antibiotic stewardship interventions to reduce the burden of infections from antibiotic-resistant bacteria”

The results presented in the literature are unanimous, showing that adequate control and prescription of antibiotics in the hospital environment reduces costs, especially with regard to the emergence of multi-resistant microorganisms¹⁴⁻¹⁷.

In Brazil in 1998, the Ministry of Health regulated the obligation of all Brazilian hospitals to create the CCIH (Hospital Infection Control Commission), which, among other objectives, determined that HICC should propose practices for the rational use of antimicrobials in hospitals and, in cooperation with the Pharmacy and Therapeutics Commission, define policy for the use of antimicrobials, germicides, and medical and hospital materials for the institution¹⁸.

One year after the enactment of the law, the Federal Medical Council (FMC) approved Resolution No. 1,552/99, which established in Article 1 that “The prescription of antibiotics in hospital units will comply with the norms emanating from HICC.” The HICC should establish policies adopted for conduct that minimizes the risk of developing bacterial resistance through inappropriate use of antibiotics¹⁹.

Restriction policies for the use of antibiotics in hospital settings in Brazil are those of a restrictive nature (i.e., the professional must justify the prescription of certain antibiotics, called restricted antibiotics, in order for HICC to approve the prescription). The HICC should, based on epidemiological data and protocols for the treatment of the particular infection, approve or not approve the prescribed antibiotic, justifying its decision.

Objectives

The objective of this study was to evaluate patterns related to the request of restricted antibiotics by the physicians of a Brazilian public hospital in order to examine the reasons for authorization and non-authorization of the use of antibiotics by HICC.

Methods

This is a retrospective cohort study. This study examined the requisition and consumption of antibiotics restricted by the HICC in the Sorocaba Hospital Complex between January 2013 and October 2016 (45 months total). We evaluated the requests made by hospital physicians for the prescription of restricted antibiotics, as well as the justifications for their approval or non-approval.

The data were extracted from the Reference and Information Center on Antibiotics (CRIA®) system, which receives and registers requests for restricted antibiotics. Data were extracted from the system, which contained each patient's identification, age, diagnosis, medication requested, dose, length of treatment, and opinion of the team responsible for antibiotic approval (HICC). The extracted data were treated as descriptive statistics, and when there was a need for comparison between groups, we used the Variance Analysis followed by the Tukey and Kramer Test with a significance level of 5%. The software used was GraphPad InStat. Version 3.05.

The study was conducted at Sorocaba Hospital Complex (CHS), a public hospital with about 500 beds in which patients are treated through the Unified Health System (SUS), a public health system. The CHS is responsible for a tertiary level of service for 48 municipalities in southwest São Paulo, which has a population of more than three million inhabitants.

Results

Initially, more than 30,000 prescriptions were extracted from the CRIA system, but about 4,000 were eliminated because they contained antiviral drugs or included incomplete data. After the removal of these records, restricted antibiotic requests were evaluated between January 2013 and October 2016 in a total of 26,612 requisitions.

The data in Figure 1 show the distribution by age group of restricted antibiotic requirements.

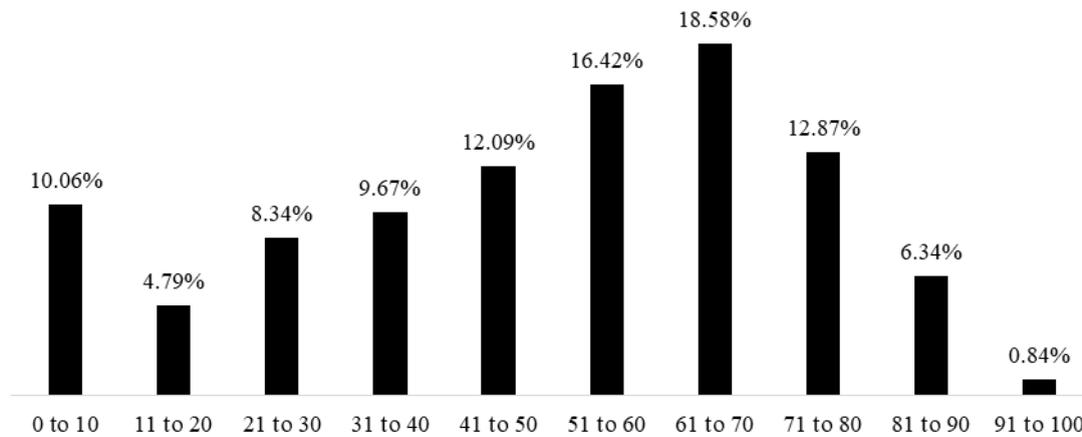


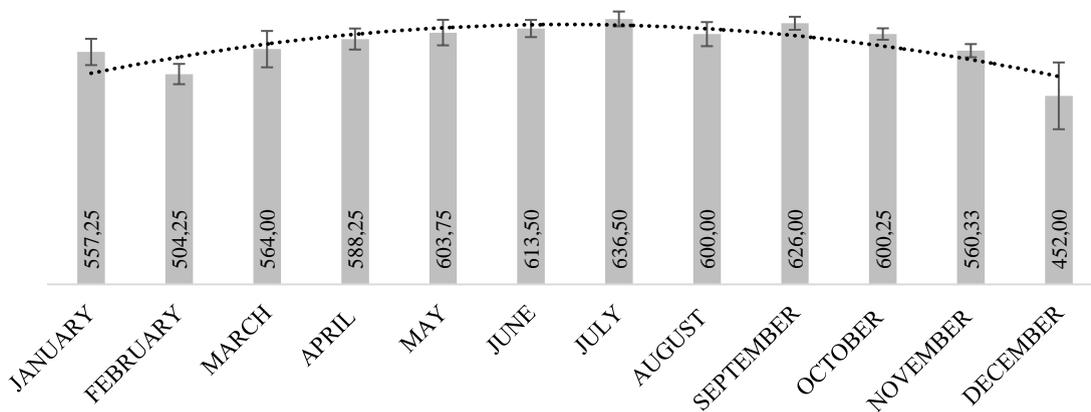
Figure 1. Frequency of request for use of restricted antibiotics by age group (years).

The data in Figure 1 show the frequency of requests for restricted antibiotics by age group. The data show significant use of antibiotic in patients aged 0–10 years, and this trend continues to increase until reaching the highest utilization rate (18.58%) in the 61–70-year age group. For the age group of 0–10 years, the majority represents use up to 1 year of age. A study also carried out in Brazil presented very similar results, showing a prevalence of antibiotic use in a university hospital for the same age groups as in the present study²⁰. The greater use in these age groups is justified by the immaturity of the immune system in children and the elderly, in addition to those with coexisting diseases that facilitate the appearance of infections. For the youngest age group, (0–10 years), it was observed that of the 1,826 prescriptions in this age range, 58.1% (1,062) occurred in children between 0 and 1 year of age. This usage profile is described in Table 1.

Table 1. Distribution of the request for restricted antibiotics in children aged 0–12 months.

| Age group (months) | n | % |
|--------------------|-----|-------|
| 0 to 1 | 406 | 38.23 |
| 1.1 to 2 | 264 | 24.86 |
| 2.1 to 3 | 79 | 7.44 |
| 3.1 to 4 | 65 | 6.12 |
| 4.1 to 5 | 52 | 4.90 |
| 5.1 to 6 | 51 | 4.80 |
| 6.1 to 7 | 50 | 4.71 |
| 7.1 to 8 | 27 | 2.54 |
| 8.1 to 9 | 20 | 1.88 |
| 9.1 to 10 | 23 | 2.17 |
| 10.1 to 11 | 23 | 2.17 |
| 11.1 to 12 | 2 | 0.19 |

Table 1 shows the distribution of restricted antibiotic prescriptions in children between 0 and 12 months of age. The highest frequency occurred during the first month of life in newborns.

Figure 2. Monthly average of requests (\pm S.D.) of restricted antibiotics.

Regarding the seasonal requirements for the use of antibiotics, Figure 2 shows the monthly average. When comparing months, there was a statistically significant difference between the months of December and July and December and September ($p < 0.05$). Although the results referred to restricted antibiotic requirements reserved for resistant microorganisms, the month of December was the peak of summer in Brazil, and this month had the lowest

average of use because of the decrease in respiratory infections during this period. When comparing requisitions according to the seasons of the year (Figure 3), during the summer, the requests decreased, showing statistically significant differences between the spring and autumn seasons ($p<0.05$) and winter ($p<0.01$). Other studies that evaluated the seasonality of antibiotic consumption confirm this phenomenon, showing the influence of seasonal variations related to temperature and humidity ^{21,22}.

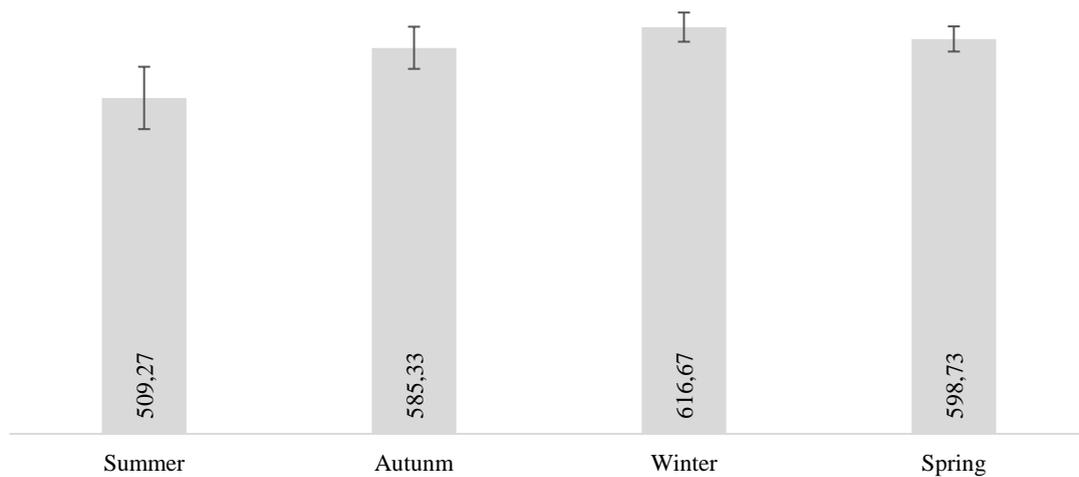


Figure 3. Average number of requests during the four seasons of the year.

Table 2 shows the restricted antibiotics evaluated in the study. During the evaluation period, 26,612 requests for treatments of restricted antibiotics were registered in the CRIA system by the Hospital Infection Control Service. We observed that of the 22 restricted antibiotics, ceftriaxone was most commonly requested, corresponding to a little more than one-quarter of all requests, followed by ciprofloxacin (14.68%), clindamycin (14.17%), vancomycin (10.26%), and cefepime (8.86%).

Other recent studies evaluating antibiotic consumption in hospitals showed very similar results, and ceftriaxone emerged as the most used antibiotic (22.77% ²³ and 34.0% ²⁴. Certainly, the choice of ceftriaxone for the empirical treatment of infections was the result of

its broad spectrum of activity and high liposolubility, which allow it to treat infections in numerous organs with low toxicity^{25,26}.

Data from the Brazilian Ministry of Health on the rates of antibiotic use in Brazilian hospitals with up to 300 beds in the Public Health System indicate that cephalosporins are the most prescribed group (31.1%), followed by penicillins (25.4%), aminoglycosides (18.5%), and others²⁷.

Table 2. Frequency of 26,612 requests and (non-) authorizations of restricted antibiotics in the Sorocaba Hospital Complex.

| | Number of requests (n) | Requests (%) | Authorized (%) | Authorized with restrictions (%) | Unauthorized (%) | Not evaluated (%) |
|-------------------------------|------------------------|---------------|----------------|----------------------------------|------------------|-------------------|
| Ceftriaxone | 6,737 | 25.32 | 96.39 | 2.70 | 0.62 | 0.28 |
| Ciprofloxacin | 3,907 | 14.68 | 97.21 | 1.92 | 0.64 | 0.23 |
| Clindamycin | 3,772 | 14.17 | 97.48 | 1.83 | 0.48 | 0.21 |
| Vancomycin | 2,731 | 10.26 | 86.53 | 11.42 | 1.65 | 0.40 |
| Cefepime | 2,358 | 8.86 | 96.35 | 1.91 | 1.31 | 0.42 |
| Piperacillin + tazobactam | 1,552 | 5.83 | 96.20 | 2.26 | 0.90 | 0.64 |
| Meropenem | 1,437 | 5.40 | 95.48 | 2.78 | 1.39 | 0.35 |
| Clarithromycin | 823 | 3.09 | 95.02 | 3.65 | 1.09 | 0.24 |
| Imipenem + cilastatin | 781 | 2.93 | 93.34 | 4.48 | 2.05 | 0.13 |
| Ampicillin + sulbactam | 682 | 2.56 | 94.13 | 4.40 | 1.17 | 0.29 |
| Ertapenem | 502 | 1.89 | 95.42 | 2.99 | 0.60 | 1.00 |
| Levofloxacin | 245 | 0.92 | 88.57 | 8.57 | 2.45 | 0.41 |
| Moxifloxacin | 234 | 0.88 | 93.59 | 2.14 | 3.85 | 0.43 |
| Ceftazidime | 202 | 0.76 | 94.55 | 4.46 | 0.50 | 0.50 |
| Teicoplanin | 163 | 0.61 | 76.69 | 21.47 | 1.23 | 0.61 |
| Amoxicillin + clavulanic acid | 128 | 0.48 | 93.75 | 5.47 | 0.78 | 0.00 |
| Linezolid | 98 | 0.37 | 90.82 | 5.10 | 4.08 | 0.00 |
| Cefuroxime | 94 | 0.35 | 91.49 | 6.38 | 0.00 | 2.13 |
| Clarithromycin suspension | 53 | 0.20 | 90.57 | 9.43 | 0.00 | 0.00 |
| Cefotaxime | 40 | 0.15 | 97.50 | 0.00 | 2.50 | 0.00 |
| Tigecycline | 37 | 0.14 | 97.30 | 2.70 | 0.00 | 0.00 |
| Azithromycin | 36 | 0.14 | 86.11 | 11.11 | 2.78 | 0.00 |
| Mean | | | 95.08 | 3.63 | 0.96 | 0.33 |
| Total | 26,612 | 100.00 | | | | |

The data in Table 2 show the results of the HICC evaluations for the approval or denial of the controlled antibiotics. The results are impressive because the antibiotics that

should be under some control are dispensed in an average of 95.08% of the requests. In 3.6%, they were released with some restrictions (changes of dose, times, routes of administration, etc.), and in only 0.96% of the cases, the request was not authorized.

For the evaluation of the classes of antibiotics, we noticed that the highest percentage of non-authorizations occurred for linezolid (constituting only 4.08% of the requests). For the 37 requests for tigecycline, there were no refusals by HICC, and there was only one request requiring a change of dosage regimen. Restrictive policies for the use of antibiotics in hospitals have been used with great success, reducing consumption, costs, and resistance indicators; however, there is a need for an effective restriction, such as those with exceptional and non-regular authorizations as seen in the present study²⁸⁻³⁰. In general, in the present study, although there was a clearly restrictive policy in the hospital, this did not happen in practice because practically all requisitions were authorized by the evaluation team (HICC).

Table 3. Reasons HICC did not authorize the use of restricted antibiotics.

| Reason for non-authorization by HICC | n | % |
|--|-----------|--------------|
| No indication of antibiotic use | 92 | 35.94 |
| Wrong dose | 49 | 19.14 |
| Form filled in incorrectly | 36 | 14.06 |
| Patient in death | 30 | 11.72 |
| No information about non-authorization | 16 | 6.25 |
| Antibiotic was changed by prescriber | 15 | 5.86 |
| Order suspended by the prescriber | 15 | 5.86 |
| Discharge | 3 | 1.17 |
| Total | 256 | 100.00 |

Out of a total of 26,612 requests, only 256 were denied. The results presented in Table 3 show the reasons for denials of authorization, and they are quite surprising. It may be noted that only “No indication of antibiotic” and “wrong dose” were reasons to justify non-approval. All other reasons referred to problems with completion of the form or waiving unnecessary

use by the patient. When we add the HICC's only relevant justifications to deny authorization ("No indication of the antibiotic" [92] and "wrong dose" [49]), we have only 141 negatives in 26,612 requests; that is, there was an effective restriction of use in only 0.52 of applications for the approval of restricted antibiotics. This is a value too small to be called a restrictive policy.

Table 4. Availability of microbiological data (culture and antibiogram) for HICC decisions for the approval of restricted antibiotics.

| | Number of requests (n) | Microbiologic data (%) | Microbiologic data (in progress) (%) | Lack of microbiologic data (%) |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Ceftriaxone | 6,735 | 4.68 | 18.14 | 77.18 |
| Ciprofloxacin | 3,906 | 2.36 | 5.81 | 91.83 |
| Clindamycin | 3,772 | 2.73 | 11.72 | 85.55 |
| Vancomycin | 2,731 | 20.32 | 33.98 | 45.70 |
| Cefepime | 2,358 | 13.02 | 37.23 | 49.75 |
| Piperacillin + tazobactam | 1,554 | 15.12 | 37.45 | 47.43 |
| Meropenem | 1,437 | 25.54 | 36.19 | 38.27 |
| Clarithromycin | 823 | 5.59 | 28.80 | 65.61 |
| Imipenem + cilastatin | 781 | 27.78 | 26.50 | 45.71 |
| Ampicillin + sulbactam | 682 | 2.64 | 7.48 | 89.88 |
| Ertapenem | 502 | 24.30 | 25.90 | 49.80 |
| Levofloxacin | 245 | 9.80 | 17.14 | 73.06 |
| Moxifloxacin | 234 | 4.27 | 19.23 | 76.50 |
| Ceftazidime | 203 | 13.30 | 40.89 | 45.81 |
| Teicoplanin | 163 | 24.54 | 30.06 | 45.40 |
| Amoxicillin + clavulanic acid | 128 | 2.34 | 7.81 | 89.84 |
| Linezolid | 98 | 47.96 | 23.47 | 28.57 |
| Cefuroxime | 94 | 1.06 | 9.57 | 89.36 |
| Clarithromycin suspension | 53 | 7.55 | 24.53 | 67.92 |
| Cefotaxime | 40 | 7.50 | 27.50 | 65.00 |
| Tigecycline | 37 | 27.03 | 29.73 | 43.24 |
| Azithromycin | 36 | 2.78 | 13.89 | 83.33 |
| Mean | | 9.57 | 21.51 | 68.92 |
| Total | 26,612 | | | |

Another result worth mentioning is the condition and information possessed by the HICC related to its decision on whether or not to release the requested antibiotic. On average, there were results of microbiological data to support HICC decisions in only 9.57 of the

requests, such as culture and antibiogram. In about 69 of the cases, there were no microbiological data for the assessment of HICC. Of the three most requested antibiotics (ceftriaxone, ciprofloxacin, and clindamycin), the decision occurred without microbiological data in 77.18, 91.83, and 85.55 of the requisitions, respectively.

Table 5. Authorizations (%) and denials (%) for the use of restricted antibiotics because of the presence of microbiological data (culture and antibiogram).

| | Availability of microbiologic data (%) | Microbiologic data (in progress) (%) | Lack of microbiologic data (%) | Total (n) |
|------------------------------|--|--|--------------------------------------|--------------|
| Authorized | 9.41 | 21.48 | 69.11 | 25,302 |
| Authorized with restrictions | 13.46 | 22.36 | 64.18 | 966 |
| Unauthorized | 11.33 | 18.75 | 69.92 | 256 |
| Not evaluated | 7.95 | 28.41 | 63.64 | 88 |
| Mean | 9.57 | 21.51 | 68.92 | |

When plotting HICC authorization data with the presence of microbiological culture and antibiogram results, it is noted that there is no statistically significant difference ($p > 0.05$) in the approval decisions for the antibiotics with or without the presence of the results of microbiological data. The results show that the decision (approval or denial of the restricted antibiotic) occurred regardless of the microbiological test results.

Table 6. Average daily dose (g) of the antibiotic, minimum daily dose (g), maximum daily dose (g), and the relationship between maximum and minimum daily doses.

| | Average daily dose (g) | Standard Deviation | Mode | Minimum daily dose (g) | Maximum daily dose (g) | Relation Max./Min. |
|-------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Amoxicillin + clavulanic acid | 1.55 | 0.80 | 1.87 | 0.03 | 7.50 | 250.00 |
| Ampicillin + sulbactam | 10.85 | 2.71 | 12.00 | 0.92 | 18.00 | 19.57 |
| Azithromycin | 0.43 | 0.19 | 0.50 | 0.04 | 1.00 | 25.00 |
| Cefepime | 3.42 | 1.79 | 4.00 | 0.04 | 8.00 | 200.00 |
| Cefotaxime | 1.92 | 1.89 | 2.00 | 0.12 | 6.00 | 48.00 |
| Ceftazidime | 1.60 | 2.04 | 6.00 | 0.02 | 6.00 | 208.33 |
| Ceftriaxone | 2.21 | 0.86 | 2.00 | 0.10 | 13.50 | 135.00 |
| Cefuroxime | 2.50 | 0.94 | 2.25 | 0.75 | 7.00 | 9.33 |
| Ciprofloxacin | 0.81 | 0.19 | 0.80 | 0.06 | 9.00 | 150.00 |
| Clarithromycin | 0.78 | 0.41 | 1.00 | 0.02 | 2.40 | 104.35 |
| Clarithromycin suspension | 0.32 | 0.45 | 0.10 | 0.03 | 2.00 | 55.56 |
| Clindamycin | 2.31 | 0.42 | 2.40 | 0.08 | 9.60 | 120.00 |
| Ertapenem | 0.95 | 0.35 | 1.00 | 0.50 | 6.00 | 12.00 |
| Imipenem + cilastatin | 1.70 | 1.04 | 2.00 | 0.04 | 6.00 | 136.36 |
| Levofloxacin | 0.64 | 0.24 | 0.50 | 0.06 | 1.50 | 25.00 |
| Linezolid | 1.16 | 0.23 | 1.20 | 0.09 | 2.40 | 26.67 |
| Meropenem | 2.01 | 1.61 | 3.00 | 0.02 | 6.00 | 255.32 |
| Moxifloxacin | 0.41 | 0.06 | 0.40 | 0.40 | 0.80 | 2.00 |
| Piperacillin + tazobactam | 12.81 | 4.26 | 13.50 | 0.06 | 18.40 | 306.67 |
| Teicoplanin | 0.50 | 0.22 | 0.40 | 0.03 | 0.80 | 26.67 |
| Tigecycline | 0.10 | 0.02 | 0.10 | 0.05 | 0.20 | 4.00 |
| Vancomycin | 1.39 | 0.79 | 2.00 | 0.02 | 4.50 | 225.00 |

Table 6 describes the average daily doses (g) for each prescribed antibiotic. It also shows the prescribed minimum and maximum daily doses (g). The most interesting results are presented in the last column, which show the relationship between the highest prescribed dose and the lowest dose. This likely reflects a higher standardization of doses of antibiotics in the prescriptions; that is, this number should be close to 1.0 with a low standard deviation. Although these data show pediatric and adult prescriptions, we observed 255 times the highest dose ratios in relation to the lowest dose in the case of Meropenem, 307 times for Piperacillin and tazobactam, and 250 times for amoxicillin and clavulanate. These daily dose discrepancies show a lack of dose standardization and the adoption of guidelines. These are extremely important conditions for the rational use of antibiotics.

Adherence to guidelines are of fundamental importance in the standardization of treatments, which guarantees more effective therapies based on strong clinical evidence, while ensuring rationality in a prescription that has standards in doses and total durations of treatment.³¹⁻³⁴

Table 7. Average length of treatment, minimum and maximum lengths of treatment (days), and the relationship between the maximum and minimum lengths of treatment.

| | Average length (days) | Standard Deviation | Mode | Min. length (days) | Max. length (dias) | Relation Max./Min. |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Amoxicillin + clavulanic acid | 10.80 | 2.97 | 10.00 | 2.00 | 21.00 | 10.50 |
| Ampicillin + sulbactam | 12.74 | 3.21 | 14.00 | 1.00 | 62.00 | 62.00 |
| Azithromycin | 10.19 | 6.71 | 14.00 | 1.00 | 30.00 | 30.00 |
| Cefepime | 12.91 | 4.78 | 14.00 | 1.00 | 90.00 | 90.00 |
| Cefotaxime | 11.63 | 2.58 | 14.00 | 7.00 | 14.00 | 2.00 |
| Ceftazidime | 13.67 | 6.29 | 14.00 | 2.00 | 90.00 | 45.00 |
| Ceftriaxone | 12.34 | 4.50 | 14.00 | 1.00 | 141.00 | 141.00 |
| Cefuroxime | 5.29 | 7.59 | 2.00 | 1.00 | 48.00 | 48.00 |
| Ciprofloxacin | 12.83 | 5.15 | 14.00 | 1.00 | 147.00 | 147.00 |
| Clarithromycin | 13.42 | 20.17 | 14.00 | 5.00 | 540.00 | 108.00 |
| Clarithromycin suspension | 12.15 | 2.90 | 10.00 | 7.00 | 21.00 | 3.00 |
| Clindamycin | 13.19 | 4.18 | 14.00 | 1.00 | 90.00 | 90.00 |
| Ertapenem | 13.02 | 6.20 | 14.00 | 3.00 | 90.00 | 30.00 |
| Imipenem + Cilastatin | 12.85 | 3.63 | 14.00 | 4.00 | 42.00 | 10.50 |
| Levofloxacin | 11.95 | 11.75 | 10.00 | 1.00 | 180.00 | 180.00 |
| Linezolid | 13.16 | 3.49 | 14.00 | 7.00 | 30.00 | 4.29 |
| Meropenem | 13.65 | 4.04 | 14.00 | 1.00 | 45.00 | 45.00 |
| Moxifloxacin | 12.23 | 7.16 | 14.00 | 1.00 | 110.00 | 110.00 |
| Piperacillin + tazobactam | 12.71 | 3.45 | 14.00 | 3.00 | 90.00 | 30.00 |
| Teicoplanin | 13.85 | 4.72 | 14.00 | 2.00 | 30.00 | 15.00 |
| Tigecycline | 14.11 | 4.02 | 14.00 | 5.00 | 30.00 | 6.00 |
| Vancomycin | 14.14 | 6.45 | 14.00 | 1.00 | 100.00 | 100.00 |

As with the dose of antibiotics employed, the length of treatment lacks standardization. Although there are expected variations in the treatment of different infectious conditions, there are situations in which the ratio between the maximum and minimum

treatment time is about 140 times (for Ceftriaxone and Ciprofloxacin) and 180 times (for Levofloxacin).

Table 8. Sector of the hospital responsible for requests (%).

| Sector of the hospital | Frequency (%) | Cumulative (%) |
|-------------------------------|---------------|----------------|
| Emergency Room – Clinic | 20.45 | 20.45 |
| Emergency Room – Surgery | 18.09 | 38.54 |
| Adult Intensive Care Unit | 14.45 | 52.99 |
| Polytrauma | 8.92 | 61.91 |
| Support for Emergency | 6.37 | 68.28 |
| Orthopaedics | 5.79 | 74.07 |
| Pediatric Emergency | 4.47 | 78.54 |
| Surgery Clinic | 4.44 | 82.98 |
| Female Medical Clinic | 4.26 | 87.24 |
| Pediatric Intensive Care Unit | 2.61 | 89.85 |
| Nursery | 1.92 | 91.77 |
| Pediatrics | 1.55 | 93.32 |
| Burn Center | 1.34 | 94.66 |
| Clinical Surgery, male | 1.26 | 95.92 |
| Infectious Diseases | 1.22 | 97.14 |
| Clinical Surgery, female | 1.12 | 98.25 |
| Maternity | 0.94 | 99.19 |
| Infectious Diseases Clinic | 0.65 | 99.85 |
| Other | 0.16 | 100.00 |

Regarding the sectors that requested restricted antibiotics in the hospital, we noted that the two sectors of the hospital that made the most requests comprised 38.5 of all requests and referrals to emergency services, both clinical and surgical. Interestingly, the Infectious Disease Clinic was one of the last sectors to request restricted antibiotics, including only 0.65 of all requests.

Programs for restricting antibiotic use in hospitals have been used with immense success in several recently published studies^{14,15,17,31}.

In order to succeed at an intervention seeking to reduce costs, generate data on antimicrobial resistance, and improve the quality of prescriptions, three factors are

fundamental according to a recent Cochrane review. These are: a) adherence of the prescribing team to the program (educational programs, audit and feedback, adoption, and follow-up guidelines); b) restrictive actions (pre-authorization and evaluation of infectious disease specialists for approval of the controlled antibiotic); and (c) structural interventions (computerized data, easy access to prescribers, fast and accurate microbiological results, and effective monitoring mechanisms).

Conclusions:

The results of our study show that none of these actions seems to have been effectively implemented in the hospital, which was the object of this study. Initially, it is important to highlight the large amount of restricted antibiotics. This may seem key to restricting large amounts of antibiotics, but, in fact, this large number of restricted antibiotics greatly limits the freedom of prescribing of doctors in the hospital. In other words, the options for unrestricted antibiotics are limited, which almost “forces” doctors to prescribe those that are deemed restricted.

Another aspect of this problem needing attention is the great variability in the therapies used. Large variations in the doses prescribed and the total treatment durations exist. The lack of adherence to guidelines has been associated with failures in therapeutics, including increased mortality rates resulting from non-adherence to guidelines³⁵⁻³⁷. In addition to more effective therapies, the standardization of treatments reduces costs for hospitals and for the Health System in general³⁸⁻⁴⁰.

The paucity of technical information (microbiological data), the difficulty accessing the patient’s medical information, and the frequent lack of access to the patient’s bed for examination make the work of HICC very difficult. Recklessness does not result in approval of a request for a controlled antibiotic, which might put the patient’s life at risk by

worsening his clinical condition. This difficulty in decision-making certainly results in HICC preferring to approve the antibiotic rather than risk worsening the patient's clinical condition.

These data show that the simple control of antibiotics is not sufficient for the establishment of an antibiotic stewardship system. It is necessary that all multidisciplinary teams are involved and that the hospital management offers all the technical and infrastructure conditions necessary to implement rational antibiotic prescription and approval control. This will certainly bring cost reductions and minimize antimicrobial resistance such that countless patient cases can be successfully treated.

Acknowledgment: The authors would like to thank the CHS for the assignment of the data presented in this study. There is no financial support to be stated. All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. Golkar Z, Bagasra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:129-136.
2. Parsonage B, Hagglund PK, Keogh L, Wheelhouse N, Brown RE, Dancer SJ. Control of Antimicrobial Resistance Requires an Ethical Approach. *Front Microbiol* 2017;8:2124.
3. Bloom G, Merrett GB, Wilkinson A, Lin V, Paulin S. Antimicrobial resistance and universal health coverage. *BMJ Glob Health* 2017;2:e000518.
4. Carvalho RLR, Campos CC, Franco LMC, Rocha AM, Ercole FF. Incidence and risk factors for surgical site infection in general surgeries. *Rev Lat Am Enfermagem* 2017;25:e2848.
5. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* 2015;109:309-318.
6. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;58:159-167.
7. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd003543.
8. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:137-142.

9. Borer A, Gilad J, Meydan N, Schlaeffer P, Riesenber K, Schlaeffer F. Impact of regular attendance by infectious disease specialists on the management of hospitalised adults with community-acquired febrile syndromes. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:911-916.
10. Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, Tenover FC, McGowan JE, Jr., Gaynes RP. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2002;8:702-707.
11. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:159-177.
12. Rogers Van Katwyk S, Grimshaw JM, Mendelson M, Taljaard M, Hoffman SJ. Government policy interventions to reduce human antimicrobial use: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017;6:256.
13. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:990-1001.
14. Khmour MR, Hallak HO, Al-Deyab M, et al. Impact of Antimicrobial Stewardship program on Hospitalized Patients at the Intensive Care Unit: A prospective Audit and feedback Study. *Br J Clin Pharmacol* 2017.
15. Yanai M, Ogasawara M, Hayashi Y, Suzuki K, Takahashi H, Satomura A. Impact of

interventions by an antimicrobial stewardship program team on appropriate antimicrobial therapy in patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect Chemother* 2017.

16. Mushtaq A, Awali RA, Chandramohan S, et al. Implementing an antibiotic stewardship program at a long-term acute care hospital in Detroit, Michigan. *Am J Infect Control* 2017;45:e157-e160.

17. Molina J, Penalva G, Gil-Navarro MV, et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:1992-1999.

18. Brazil. Brazil, Regulation number 2616, May, 12th. 1998. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html. In: Health Mo, ed. Brasilia, DF. Brazil.: Ministry of Health; 1998.

19. Oselka G. A prescrição de antibióticos e as comissões de controle de infecção hospitalar. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2001;47:102-102.

20. Carneiro M, Ferraz T, Bueno M, et al. O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2011;57:421-424.

21. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the United States, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2763-2766.

22. Salehifar E, Nasehi M, Eslami G, Sahraei S, Alizadeh Navaei R. Determination of antibiotics consumption in buali-sina pediatric hospital, sari 2010-2011. *Iran J Pharm Res* 2014;13:995-1001.

23. Anand N, Nagendra Nayak IM, Advaita MV, Thaikattil NJ, Kantanavar KA, Anand S. Antimicrobial agents' utilization and cost pattern in an Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in South India. *Indian J Crit Care Med* 2016;20:274-279.
24. Abhijit K, Jain P, Upadhyaya P, Jain S. Antibiotic prescribing in various clinical departments in a tertiary care teaching hospital in northern India. *J Clin Diagn Res* 2014;8:Hc09-11.
25. Adu A, Armour CL. Drug utilisation review (DUR) of the third generation cephalosporins. Focus on ceftriaxone, ceftazidime and cefotaxime. *Drugs* 1995;50:423-439.
26. Zeng L, Choonara I, Zhang L, Xue S, Chen Z, He M. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2017;7:e016273.
27. Castro MSd, Pilger D, Ferreira MBC, Kopittke L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. *Revista de Saúde Pública* 2002;36:553-558.
28. Huber SL, Patry RA, Hudson HD. Influencing drug use through prescribing restrictions. *Am J Hosp Pharm* 1982;39:1898-1901.
29. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis* 2003;36:440-446.
30. Young EJ, Sewell CM, Koza MA, Clarridge JE. Antibiotic resistance patterns during aminoglycoside restriction. *Am J Med Sci* 1985;290:223-227.

31. Feiring E, Walter AB. Antimicrobial stewardship: a qualitative study of the development of national guidelines for antibiotic use in hospitals. *BMC Health Serv Res* 2017;17:747.
32. Kecik Bosnak V, Namiduru M, Karaoglan I, Ozlem Mete A. Evaluation of compliance in control and prevention study of vancomycin resistant enterococcus outbreak. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:252469.
33. Robinson HL, Robinson PC, Whitby M. Poor compliance with community-acquired pneumonia antibiotic guidelines in a large Australian private hospital emergency department. *Microb Drug Resist* 2014;20:561-567.
34. Vlahovic-Palcevski V, Dumpis U, Mitt P, et al. Benchmarking antimicrobial drug use at university hospitals in five European countries. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:277-283.
35. Patel I, Wungjiranirun M, Theethira T, et al. Lack of adherence to SHEA-IDSA treatment guidelines for *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:574-581.
36. Almatar MA, Peterson GM, Thompson A, McKenzie DS, Anderson TL. Community-acquired pneumonia: why aren't national antibiotic guidelines followed? *Int J Clin Pract* 2015;69:259-266.
37. Celind J, Sodermark L, Hjalmarson O. Adherence to treatment guidelines for acute otitis media in children. The necessity of an effective strategy of guideline implementation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:1128-1132.
38. Murri R, de Belvis AG, Fantoni M, et al. Impact of antibiotic stewardship on perioperative antimicrobial prophylaxis. *Int J Qual Health Care* 2016;28:502-507.

- 39.** Scholze K, Wenke M, Schierholz R, et al. The Reduction in Antibiotic Use in Hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:714-721.
- 40.** Cai T, Verze P, Brugnolli A, et al. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship. *Eur Urol* 2016;69:276-283.

6 CONCLUSÕES

- Há um número excessivo de antibióticos de uso restrito, limitando a autonomia da prescrição;

- Há falta de padronização nas prescrições, variando de maneira muito grande a quantidade (doses) e o tempo de terapêutica;

- O número de solicitações não autorizadas é muito pequeno, mostrando que, praticamente, não há qualquer restrição.

- O modelo de restrição empregado, sem programas de suporte informatizado e sem programas educacionais, mostra-se insuficiente para controlar o uso e combater a resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

AHN, B. J. et al. Teicoplanin Dosing Strategy for Treatment of Staphylococcus aureus in Korean patients with neutropenic fever. **Yonsei Medical Journal**, v. 52, n. 4, p. 616-623, 2011.

ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, D. A.; GARZA-MAYÉN, G. S.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, R. Quinolonas: perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. **Revista chilena de infectología**, v. 32, n. 5, p. 499-504, 2015.

ANDRADE, D. D.; LEOPOLDO, V. C.; HAAS, V. J. Ocorrência de bactérias multiresistentes em um centro de terapia intensiva de hospital brasileiro de emergências. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 27-33, 2006.

ANDRIOLE, V. T. The quinolones: past, present, and future. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. Supplement_2, p. S113-S119, 2005.

BANTAR, C. et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, n. 2, p. 180-186, 2003.

BARLAM, T. F. et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 10, p. e51-e77, 2016.

BARTLETT, J. G. A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. suppl_1, p. S4-S7, 2011.

BLOOM, G. et al. Antimicrobial resistance and universal health coverage. **BMJ Glob Health**, v. 2, n. 4, p. e000518, 2017.

BORER, A. et al. Impact of regular attendance by infectious disease specialists on the management of hospitalised adults with community acquired febrile syndromes. **Clinical microbiology and infection**, v. 10, n. 10, p. 911-916, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.616, de 13 de maio de 1998. Expede na forma de anexos as diretrizes e normas para a prevenção e controle das infecções hospitalares. **Diário Oficial da União**, Brasília, p.133, 13 maio 1998. Seção 1, 1998.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de prevenção e controle de resistência microbiana e programa de uso racional de antimicrobianos em serviços de saúde. **Módulo I: Antimicrobianos - bases teóricas e uso clínico**. 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm. Acesso em: 20 dez. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616/MS/GM, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília (DF); 1998
Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/2616-98.htm>.8.
Acesso em: 02 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância em Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 44, de 26 de outubro de 2010**. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. Disponível em : http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html. Acesso em: 03 jan. 2018.

BROAD, J.; SANGER, G. J. The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: comparison with erythromycin. **British Journal of Pharmacology**, v. 168, n. 8, p. 1859-1867, 2013.

BRONZWAER, S. L. A. M. et al. The relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Europe. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, p. 278-282, 2002.

BUTLER, M. S.; BLASKOVICH, M. A.; COOPER, M. A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. **The Journal of Antibiotics**; v. 66, n. 10, p. 571-591, 10, 2013.

CASTANHEIRA B. A. M. G. **Mecanismos de resistência a antibióticos**, 2013. 57 f. (Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Lusófona De Humanidades e Tecnologias, 2013.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA - CFM. Resolução – RDC 1552 de 20 de Agosto de 1999. Regulamenta a prescrição de antibióticos em unidades hospitalares no país. **Diário Oficial da União**. Brasília 20 de Agosto de 1999.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO PARÁ - CRFPA. **Farmácias entregam antibiótico sem receita em SP, Rio e Brasília**, 2012. [online]. Disponível em: <http://www.crfpa.org.br/sitesed/tp8/index.php?p=&tipo=noticia&id=125137334508904> 62 Acesso em: 02 fev. 2018.

CONTI, R.; GUIMARÃES, D. O.; PUPO, M. T. Aprendendo com as interações da natureza: microrganismos simbiotes como fontes de produtos naturais bioativos. **Ciência e Cultura**, v. 64, n. 43, p. 43-47, 2012.

DANDOLINI, B. W. et al. Uso racional de antibióticos: uma experiência para educação em saúde com escolares. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 5, p. 1323-1331, 2012.

DAVEY, P. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. **Cochrane Database Systematic Reviews**, n. 4, p. Cd003543, Apr 30 2013.

DELLIT, T. H. et al. Infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 2, p. 159-177, 2007.

DERELI, N. et al. Três anos de avaliação das taxas de infecção nosocomial em UTI. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 63, n. 1, p. 79-84, 2013.

- FARIA, T. V de; PESSALACIA, J. D. R.; SILVA, E. S. da. Fatores de risco no uso de antimicrobianos em uma instituição hospitalar: reflexões bioéticas. **Acta bioethica**, v. 22, n. 2, p. 321-329, 2016.
- FISHMAN, N. Antimicrobial stewardship. **American Journal of Infection Control**, v. 34, n. 5 Suppl 1, p. S55-63; discussion S64-73, 2006.
- FONTANA, R. T. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 59, n. 5, p. 703-706, 2006.
- FREIRE, R. A. C.; DE SOUZA, F. H. V. Uso de antimicrobianos na terapia hospitalar no serviço de pediatria do Hospital Dom Orione no período de agosto a outubro de 2008. **Revista científica do ITPAC**, v. 2; n. 3, p. 25-35, 2009.
- FRIDKIN, S. K. et al. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant Enterococci. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 7, p. 702-707, 2002.
- GARCIA, J. C. P. et al. Impacto da implantação de um guia terapêutico para o tratamento de pneumonia nosocomial adquirida na unidade de terapia intensiva em hospital universitário. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 2, p. 175-184, 2007.
- GOLKAR, Z.; BAGASRA, O.; PACE, D. G. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 8, n. 2, p. 129-136, 2014.
- GOTTESMAN, B. S. et al. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of Escherichia coli isolated from urine by culture in a community setting. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 6, p. 869-875, 2009.
- GROSS, R. et al. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 3, p. 289-295, 2001.
- GUIMARÃES, A. C. et al. Óbitos associados à infecção hospitalar, ocorridos em um hospital geral de Sumaré-SP, Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 64, n. 5, p. 864-869, 2011.
- GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. D. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.
- HORR, L. et al. Comissão de controle de infecção hospitalar. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 31, n. 2, p. 182-192, 1978.
- JARDIM, J. M. et al. Avaliação das práticas de prevenção e controle de infecção da corrente sanguínea em um hospital governamental. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 1, p. 38-45, 2013.

JARVIS, W. R. Preventing the emergence of multidrug-resistant microorganisms through antimicrobial use controls: the complexity of the problem. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 17, n. 8, p. 490-495, 1996.

JOHN, J. F., JR.; FISHMAN, N. O. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, n. 3, p. 471-485, 1997.

KOBAYASHI, C. C. B. A. et al. Resistência antimicrobiana associada em isolados clínicos de *Enterococcus* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 3, p. 344-348, 2011.

LLOR, C.; BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 5, n. 6, p. 229-241, 2014.

LOUREIRO, R. J. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 77-84, 2016.

LU, Z. K. et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. **Expert opinion on drug safety**, v. 14, n. 2, p. 295-303, 2015.

LUISI, F. et al. Efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em doenças pulmonares da infância. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 6, p. 786-796, 2012.

LUNA, C. M. et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 2, p. 119-127, 2010.

MACDOUGALL, C.; POLK, R. E. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 18, n. 4, p. 638-656, 2005.

MCELNAY, J. C. et al. Audit of antibiotic usage in medium-sized general hospital over an 11-year period. The impact of antibiotic policies. **Pharmacy World and Science**, v. 17, n. 6, p. 207-213, 1995.

MCGOWAN, J. E. Economic impact of antimicrobial resistance. **Emerging Infectious Diseases**, v. 7, n. 2, p. 286-292, 2001.

MILLAN, L. S. et al. Infecções de corrente sanguínea por bactérias multirresistentes em UTI de tratamento de queimados: experiência de 4 anos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 27, n. 3, p. 374-378, 2012.

MORAES, G. M. D. et al. Infecção ou colonização por micro-organismos resistentes: identificação de preditores. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 2, p. 185-191, 2013.

MORAZA, L. et al. Linezolid-induced haematological toxicity. **Farmacia Hospitalaria**, v. 39, n. 6, p. 320-332, 2015.

NANGINO, G. D. O. et al. Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 4, p. 357-361, 2012.

NASCIMENTO, M. C. D. Medicamentos, comunicação e cultura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10, supl., p. 179-193, 2005.

NASCIMENTO, N. B. D.; TRAVASSOS, C. M. D. R. O erro médico e a violação às normas e prescrições em saúde: uma discussão teórica na área de segurança do paciente. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 20, n. 2, p. 625-651, 2010.

NEVES, P. R. et al. Pseudomonas aeruginosa multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 4, p. 409-420, 2011.

NEWLAND, J. G. et al. Impact of a prospective-audit-with-feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 1, n. 3, p. 179-186, 2012.

OLIVEIRA, A. C. de; PAULA, A. O. de.; ROCHA, R. F. Custos com antimicrobianos no tratamento de pacientes com infecção. **Avances en Enfermería**, v. 33, n. 3, p. 352-361, 2015.

OLIVEIRA, T. F. L. D. et al. Fatores associados à pneumonia nosocomial em indivíduos hospitalizados. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 6, p. 630-636, 2011.

OMAR, A. et al. Microbial biofilms and chronic wounds. **Microorganisms**, v. 5, n. 1, p. 9, 2017.

OPLUSTIL, C. P. Resistência aos antimicrobianos: assunto velho, novas preocupações. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 2, p. 82-83, 2012.

OSELKA, G. A prescrição de antibióticos e as comissões de controle de infecção hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, n.2, p. 102-102, 2001.

PAIM, R. S. P.; LORENZINI, E. Estratégias para prevenção da resistência bacteriana: contribuições para a segurança do paciente. **Revista Cuidarte**, v. 5, n. 2, p. 757-764, 2014.

PALLECCHI, L. et al. Quinolone resistance in absence of selective pressure: the experience of a very remote community in the Amazon forest. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 8, p. e1790, 2012.

PARSONAGE, B. et al. Control of antimicrobial resistance requires an ethical approach. **Front Microbiol**, v. 8, p. 2124, 2017.

PEREIRA, M.S. et al. A infecção hospitalar e suas implicações para o cuidar da enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 14, n. 2, p. 250-257, 2005.

QUALE, J. et al. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant Enterococci. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, n. 5, p. 1020-1025, 1996.

ROCHA, M. C. P. D. et al. Perfil de prescritores e prescrição de antimicrobianos nas infecções das vias aéreas superiores em pediatria. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 30, n. 4, p. 471-478, 2012.

RODRIGUES, F. D. A.; BERTOLDI, A. D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, supl. 1, p. 1239-1247, 2010.

SALAMA, S.; ROTSTEIN, C.; MANDELL, L. A multidisciplinary hospital-based antimicrobial use program: impact on hospital pharmacy expenditures and drug use. **The Canadian Journal of Infectious Diseases**, v. 7, n. 2, p. 104-109, 1996.

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **Biomed Research International**, v. 2016, p. 2475067, 2016.

SANTOS, E. F. dos et al. Effectiveness of the actions of antimicrobial's control in the intensive care unit. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 7, n. 5, p. 290-296, 2003.

SANTOS, N. D. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 13, n. spe, p. 64-70, 2004.

SILVA, C. P. R.; LACERDA, R. A. Validação de proposta de avaliação de programas de controle de infecção hospitalar. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n.1, p. 121-128, 2011.

SOUSA, C. M. M. D. et al. Os direitos dos usuários da saúde em casos de infecção hospitalar. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 61, n.4, p. 411-417, 2008.

STICHELE, R. H. V. et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC retrospective data collection (1997–2002). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 58, n. 1, p. 159-167, 2006.

STRAHILEVITZ, J. et al. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 22, n. 4, p. 664-689, 2009.

TAMARIZ ORTIZ, J. H. et al. Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú. **Acta Médica Peruana**, v. 26, n.1, p. 12-16, 2009.

TEIXEIRA, M.O. **Estudo de prescrições de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário do Distrito Federal**, 2015. 59 f. (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia - Curso de Farmácia. Distrito Federal, 2015.

TORTAMANO, I. P.; ANTONIAZZI, J. H. Infecções periapicais agudas com envolvimento sistêmico—preparo químico-cirúrgico de canais radiculares associado ao uso sistêmico da azitromicina (avaliação clínica, microbiológica e tolerabilidade). **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 25, n. 3, p. 263-9, 2007.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277-283, 2015.

WEINSTEIN, R. A.; FRIDKIN, S. K. Routine cycling of antimicrobial agents as an infection-control measure. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 11, p. 1438-1444, 2003.

WHITE, A. C. JR. et al. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, n. 2, p. 230-239, 1997.

WRIGHT, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 10, p. 1451-70, 2005.

XAVIER M. D. M. **Perfil de segurança das prescrições de antibióticos de uso restrito numa unidade de terapia intensiva pediátrica**, 2015. 124 f. (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2015.

ANEXO A
COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

Confirmation of your submission to Antimicrobial Resistance & Infection Control - ARIC-D-18-00050

em.aric.0.590ec3.f1fe3df2@editorialmanager.com

em nome de

Antimicrobial Resistance and Infection Control Editorial Office

<em@editorialmanager.com>

seg 05/02, 15:12

Fernando de Sá Del Fiol

Caixa de entrada

Você encaminhou esta mensagem em 05/02/2018 15:13

ARIC-D-18-00050

Evaluation of a control and approval system for the prescription of restricted antibiotics in a large Brazilian hospital

Isaltino Pereira Andrade-Jr., Ms.C.; FERNANDO SA DEL FIOL, Ph.D.

Antimicrobial Resistance & Infection Control

Dear Dr. DEL FIOL,

Thank you for submitting your manuscript,

"Evaluation of a control and approval system for the prescription of restricted antibiotics in a large Brazilian hospital", to Antimicrobial Resistance & Infection Control

The submission id is: ARIC-D-18-00050

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<https://aric.editorialmanager.com/>

Your username is: fernando.fiol@prof.uniso.br

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://aric.editorialmanager.com/>.

Best wishes,

Editorial Office

Antimicrobial Resistance & Infection Control

<https://aricjournal.biomedcentral.com/>

ANEXO B

COMPROVANTE DE AUTORIZAÇÃO DO COEP/CHS PARA REALIZAÇÃO DO PROJETO



Secretaria de Estado da Saúde
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
 Conjunto Hospitalar de Sorocaba



Sorocaba, 06 de 11 de 2017.

À

Universidade de Sorocaba - UNISO
 Projeto Cadastro Nº 49/2017

“A utilização de antibióticos controlados pela CCIH em um Hospital terciário de Sorocaba – SP, Brasil”

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol

Alunos: Isaltino Pereira de Andrade Junior

Trata-se de Projeto de pesquisa que tem como objetivo de avaliar as características e a utilização de antibióticos controlados pela CCIH no Conjunto Hospitalar de Sorocaba, conhecer os antibióticos controlados, quantificar o consumo e gastos anuais assim como verificar os motivos da autorização/não autorização dos antibióticos.

Conforme compromisso, a publicação, apresentação ou qualquer outro meio de divulgação, deverá **passar antes para ciência e manifestação** pelo setor competente do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.

Sabongi
AUTORIZADO.

JOÃO JOSE SABONGI NETO
COEP/CHS

Recebi / Assinatura

Orientador do projeto

20, 12, 2017

ANEXO C

COMPROVANTE DE AUTORIZAÇÃO DO COEP/CHS PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO

Prezado Dr. João José Sabongi Neto – COEP - CHS

Conforme tratado, segue para conhecimento e autorização para publicação, o artigo intitulado "Avaliação de um sistema de solicitação, avaliação e liberação de antibióticos controlados em um hospital de grande porte" de autoria de Isaltino Pereira de Andrade Junior e Fernando de Sá Del Fiol.

O artigo é fruto do levantamento de dados no CHS - previamente autorizado e será submetido à publicação no American Journal of Infection Control ou outra revista de escopo similar.

Seguem as versões em Inglês (a ser publicada) e em português.

Sem mais, agradeço a atenção dispensada.

Isaltino Pereira de Andrade Junior
Isaltino Pereira de Andrade Junior

02/01/2018

*conta x de acordo
Sabongi
050118*

Dr. João José Sabongi Neto
CRM 36.184