

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

DISSERTAÇÃO

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

Cristófer Farias da Silva

**Porto Alegre
2021**

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

CRISTÓFER FARIAS DA SILVA

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

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

Orientador: Dr. Thiago Costa Lisboa

Porto Alegre
2021

CIP - Catalogação na Publicação

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

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

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

DEDICATÓRIA

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

SUMÁRIO

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

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

LISTA DE TABELAS

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

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

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

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUMO

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

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

ABSTRACT

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

1 INTRODUÇÃO

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

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

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

2 REVISÃO DA LITERATURA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 JUSTIFICATIVA

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

4 OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

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

4.2. Objetivos secundários

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

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

17 – CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>

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

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

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

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

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

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

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

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

6 ARTIGO 1

Página inicial

Análise do consumo de antimicrobianos em um hospital universitário no sul do Brasil.

Cristófer Farias da Silva^{1,2}, Rodrigo Pires dos Santos¹, Thiago Costa Lisboa^{1,2,3}.

¹ Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brasil.

² Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas / UFRGS. Porto Alegre, Brasil.

³ Departamento de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brasil.

Palavras-chave: “*Antimicrobial Stewardship*”, Antibióticos, Uso racional de medicamentos, “Days of Therapy”

Autor correspondente:

Thiago Costa Lisboa

Rua Ramiro Barcelos, nº 2350

CEP: 90035-903

Porto Alegre – RS, Brasil

Tel.: + 55 51 3359 8135

E-mail: tlisboa@hcpa.edu.br

Resumo

O uso inapropriado de antimicrobianos é um fator que contribui para a seleção de bactérias resistentes e deve ser monitorado. O objetivo do estudo foi avaliar a evolução do consumo de antimicrobianos em um hospital universitário no sul do Brasil. Foi realizado um estudo ecológico com análise da série temporal de consumo de antimicrobianos, resistência bacteriana e indicadores de qualidade compreendidos entre 2014 e 2020. Nossos resultados não mostraram diferença estatística no consumo dos antimicrobianos mensurado pela DOT, porém na análise por regressão segmentada identificaram-se 3 comportamentos distintos na tendência de consumo: um período de crescimento de consumo seguido de uma redução e novo aumento de consumo. Houve redução de infecções hospitalares ($\beta=-9,39E-09$, $p=0,000$) no período estudado, em contraponto ao aumento da incidência de *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos ($\beta=2,04E-09$, $p=0,005$) e também de *C. difficile* ($\beta=1,76E-09$, $p=0,000$). A reversão da tendência de aumento do consumo de antimicrobianos identificados no primeiro período de monitoramento pode ser decorrente de ações específicas do Programa de Controle de Antimicrobianos (PCA) institucional. O segundo aumento identificado é concomitante à COVID-19, período no qual houve uso irracional de antimicrobianos de forma global. Fatores internos e externos que afetam de forma negativa a execução do PCA e conseqüentemente promovem o aumento no consumo de antimicrobianos podem impactar na resistência bacteriana dificultando ainda mais o tratamento das infecções. Além disso, o PCA mostra-se uma ferramenta importante na regulação do consumo de antimicrobianos e deve ser prioritário nas instituições de saúde.

Abstract

Antimicrobial misuse contributes to bacterial selection pressure and should be measured. Our study goal was to assess the consumption trend of antibiotics in a hospital school in the south of Brazil. An ecological study was performed to analyze antimicrobial consumption, bacterial resistance, and quality indicators in a 2014 – 2020 time series. Our results do not show a statistical difference in antimicrobial consumption trends measured by DOT methodology. However, piecewise regression assessment showed three trends in consumption patterns: the first period with increasing trend, second with a fall trend, and third with a new increase trend. Furthermore, we identified a fall in hospital infections ($\beta=-9,39E-09$, $p=0,000$) , rise on carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* ($\beta=2,04E-09$, $p=0,005$) and *C. difficile* ($\beta=1,76E-09$, $p=0,000$). The change on-trend slope for a rise to fall of first to the second period of antimicrobial consumption may accrue from educational and specific actions promoted by local Stewardship as change on antibiotics police practice. A second rise was concomitant to COVID-19, a period with a global antimicrobial misuse. Internal and external factors that negatively affect the Stewardship and consequently promote an increase in antimicrobial consumption can impact bacterial resistance, making treatment of infections even more difficult. Besides, Stewardship proves to be an important tool in the antimicrobial driver and should be a priority in health institutions.

Introdução

Nos dias atuais as doenças infectocontagiosas estão em voga, principalmente devido à pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2. No entanto, é de longa data a preocupação global com o aumento da resistência bacteriana. (1, 2) O uso irracional de antimicrobianos é um importante fator para pressão de seleção de bactérias resistentes e conseqüentemente contribui para o aumento da incidência desses microrganismos. (1, 3)

A regulação do uso de antimicrobianos é uma importante estratégia para minimizar a resistência bacteriana e tem sido amplamente empregada através de Programas de Controle de Antimicrobianos (PCA). (3-5) Esse controle ocorre através de intervenções coordenadas que visam promover a utilização de forma racional, bem como seu monitoramento. (4, 5)

As intervenções realizadas pelo PCA promovem alterações no consumo de antimicrobianos. Esse consumo pode ser monitorado através de diferentes metodologias, como a Dose Diária Definida (DDD), Dias de Terapia (DOT), consumo de recursos financeiros com antimicrobianos, entre outras. (6) O acompanhamento do consumo de antimicrobianos e de outros indicadores como taxa de infecção hospitalar, incidência de bactérias resistentes, tempo de duração da internação, mortalidade hospitalar são importantes para avaliação da qualidade do serviço de saúde. (4, 6 - 8)

O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução do consumo de antibióticos e de indicadores de qualidade em um hospital universitário que possui um PCA instituído.

Metodologia

Local do estudo

Este estudo foi realizado em um hospital universitário, público, terciário, localizado no sul do Brasil, com 845 leitos, distribuídos entre unidades clínicas, cirúrgicas, terapia intensiva e emergência.

Delineamento

Trata-se de um estudo ecológico retrospectivo com análise descritiva e análise de tendência temporal para avaliação dos dados de consumo de antibióticos, resistência bacteriana e indicadores de qualidade.

Dados e definições

Os dados foram coletados a partir do sistema eletrônico de informações da instituição e dos registros de informações da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, que contém o Programa de Controle de Antimicrobianos. As informações foram compiladas como dados agregados em intervalo de tempo mensal. O período de dados analisados foi de janeiro de 2014 a agosto de 2020.

Para a análise do consumo de antimicrobianos foi aplicada a metodologia “*days of therapy*” (DOT) ajustada por paciente dia. A DOT é calculada através do somatório de dias de uso do antimicrobiano pelos pacientes no período determinado, independente da dose utilizada, ajustada pelo paciente-dia, que pode ser expressa pela equação $DOT = (\sum \text{dias de uso de antimicrobiano} / \text{pacientes-dia})_{\text{mês}}$. (6) Somente antibacterianos foram incluídos. Foram excluídos do estudo antimicrobianos de prescrição livre e de alto custo, os quais não são regulados pelo PCA institucional.

Pontos de inflexão das tendências nas séries históricas foram utilizados para separação de períodos e realização da análise por regressão segmentada.

A resistência bacteriana foi avaliada através da densidade de incidência de bactérias multirresistentes e de *Clostridium difficile*. Os critérios para a determinação da resistência aos antimicrobianos utilizados seguiram os parâmetros determinados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute*. (9)

Análise estatística

Os dados foram explorados através da estatística descritiva. Dados com distribuição normal foram descritos por testes paramétricos e os não normais através de testes não-paramétricos. Para avaliar a distribuição das variáveis foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas são apresentadas na forma de média \pm desvio padrão ou de mediana (intervalo interquartil) e

comparadas com o teste t-Student ou o teste U de Mann-Whitney Rank-sum conforme indicado.

Regressão linear foi utilizada para avaliação das tendências das variáveis estudadas. Os pressupostos de normalidade, linearidade e homocedasticidade das variáveis foram avaliados para a realização da regressão linear. O teste de Durbin-Watson foi realizado para descartar a autocorrelação entre as variáveis. Em todas as análises foi adotado como nível para significância estatística um p-valor < 0,05 bicaudado. A tendência linear foi definida como inclinação da reta no período, expressa através do coeficiente de inclinação beta (β). Análises de séries temporais foram realizadas por regressão segmentada. As análises foram realizadas utilizando os programas *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 18.0 e Microsoft Excel® 2010.

Avaliação ética

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional sob o número CAAE 04066118.7.0000.5327.

Resultados

Ocorreram 216.132 internações no período do estudo, sendo que 87.488 (40,48%) tiveram prescrição de antibacterianos que são regulados pelo Programa de Controle de Antimicrobianos da instituição (tabela suplementar 1). Na análise da quantidade de tipos de antimicrobianos prescritos por internação identificamos o predomínio de prescrição de apenas 1 antimicrobiano na internação, o que ocorreu em 52,97% das vezes em que houve uso desses medicamentos (tabela suplementar 2). A distribuição do tipo de antimicrobiano em função das terapias utilizadas está apresentada na tabela suplementar 3, onde se observa que amoxicilina clavulanato é antimicrobiano mais frequente quando apenas 1 antimicrobiano é prescrito durante a internação, cefepime quando 2, 3 e 4 antimicrobianos são prescritos na internação e vancomicina quando 5 antimicrobianos são prescritos na internação. A prescrição dos antimicrobianos não necessariamente é simultânea, porém ocorreu durante a mesma internação.

De janeiro de 2014 a agosto de 2020, o consumo de antibióticos mensurado pela DOT ajustada por paciente-dia não apresentou variação significativa ($\beta=4,49E-$

11, $p=0,606$) (figura 1A), sendo a DOT / 1000 pacientes-dia igual a 589,14. Os meses de julho e agosto de 2020 apresentaram os maiores valores da DOT na série temporal, 749,06 e 729,68 / 1000 pacientes-dia. Na análise por regressão segmentada da DOT dos antimicrobianos observaram-se 3 momentos no consumo de antimicrobianos, P1 crescente, P2 decrescente e P3 crescente (figura 1B). Cefepime, vancomicina e meropenem foram os medicamentos com maior consumo, em DOT, na instituição, sendo 99,47, 66,53 e 65,75 / 1000 pacientes-dia respectivamente (tabela 1). A classe das polimixinas apresentou um aumento contínuo de consumo (figura 2). As curvas de consumo em DOT por classe de antimicrobianos são apresentadas na figura suplementar 1. Na avaliação da variação percentual de consumo por classe de antimicrobianos, os macrolídeos apresentaram aumento de 422% em P3 (figura 3).

Os antimicrobianos com maior duração de tratamento, apresentados em mediana de tempo, foram: tobramicina 14,82 dias (IQR 25-75%, 11,62-20,19 dias), meropenem 12,14 dias (IQR 25-75%, 10,86-12,99 dias), colistimetato 11,16 dias (IQR 25-75%, 8,25-14,90 dias) e polimixina B 10,76 dias (IQR 25-75%, 8,09-14,54 dias) (figura 4).

Dentre os indicadores de qualidade analisados identificamos redução significativa na taxa de infecção hospitalar ($\beta=-9,39E-09$, $p=0,000$) (figura 5a, 5b), em contraponto identificamos um aumento na incidência de *C. difficile* ($\beta=1,76E-09$, $p=0,000$) (figura 6a, 6b) e aumento na incidência de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos ($\beta=2,04E-09$, $p=0,005$) (figura 7a, 7b). Outros indicadores de qualidade apresentaram-se estáveis no período de estudo (tabela 2). Um comportamento anômalo foi identificado em diversos indicadores, no ano de 2020, sendo nítido um aumento no quantitativo das bactérias resistentes (figura 8a, 8b), na relação de número de pacientes-dia de UTI em relação ao total de pacientes-dia (figura 9a, 9b), nas infecções hospitalares (figura 5a, 5b) e no consumo de antimicrobianos (figura 1a, 1b).

Discussão

O monitoramento do consumo de antimicrobianos é parte essencial dos Programas de Controle de Antimicrobianos, o qual pode sofrer influências de fatores internos e externos à instituição. Trata-se de uma ferramenta que promove

informações necessárias para auxiliar na elaboração de políticas da terapêutica antimicrobiana, para avaliação de impacto do uso inadequado de antimicrobianos na saúde pública e também para avaliar o impacto de intervenções de contenção da resistência bacteriana. (10)

Em nosso estudo, o consumo de antimicrobianos não sofreu variações estatisticamente significativas na tendência da série temporal estudada. Na análise por regressão segmentada observaram-se 3 momentos distintos na curva de consumo (DOT): P1 aumento de consumo, P2 redução de consumo e P3 aumento de consumo. Apesar da redução das infecções hospitalares observadas durante todo período do estudo, observou-se em P1 um crescimento do consumo dos antibióticos.

Intervenções realizadas pelo PCA nos anos de 2014 e início de 2015 podem ter impactado na alteração da tendência de consumo global da DOT, passando de uma tendência de aumento (P1) para tendência de redução (P2). Durante o ano de 2014 foram realizadas ações educacionais junto às equipes médicas onde se observava maior número de prescrições de antibióticos. Nessas ações foi apresentada a política de uso de antimicrobianos institucional, bem como o perfil microbiológico local. Além disso, na avaliação das prescrições dos antimicrobianos foi introduzido o bloqueio da utilização de antimicrobianos prescritos em desacordo à política institucional, o que propiciou maior restrição de uso e conseqüentemente menor consumo. Alterações qualitativas da oferta de antimicrobianos também ocorreram no período. A baixa disponibilidade para compra de ampicilina sulbactam e piperacilina tazobactam impulsionaram maior restrição de uso desses medicamentos. Visando propiciar alternativa terapêutica à ampicilina sulbactam foi padronizada na instituição amoxicilina clavulanato injetável, antimicrobianos com características similares. O impacto da restrição ao uso de piperacilina tazobactam refletiu em maior uso de cefalosporinas, principalmente cefepime, associadas a nitroimidazólicos ou lincozamidas, utilizadas na tentativa de garantir o mesmo padrão de cobertura antimicrobiana. As intervenções realizadas pelo PCA, tanto de caráter educativo, quanto de direcionamento da melhor terapêutica antimicrobiana disponível, certamente acarretaram em alteração no padrão de consumo dos

antimicrobianos, auxiliando no descenso da DOT conforme apresentado em nossos resultados.

Um segundo período de aumento de consumo pode ser identificado por P3. Esse segundo aumento de consumo faz parte de um comportamento anômalo também observado em outros indicadores avaliados no mesmo período, como aumento da relação de pacientes graves internados, aumento das infecções hospitalares e aumento de bactérias resistentes, os quais podem ser atribuídos à COVID-19. O aumento identificado em P3 ocorreu de forma mais preponderante a partir do mês de março de 2020, período concomitante ao início da pandemia causada pelo SARS-CoV-2 no estado do Rio Grande do Sul, Brasil. O consumo de antimicrobianos durante a COVID-19 atingiu as maiores DOT da série histórica, nos dois últimos meses analisados neste estudo. A instituição onde ocorreu este estudo foi referência local para internações de paciente com COVID-19, e assim como em muitas outras instituições, teve um grande consumo de antimicrobianos em detrimento a essa situação. (11, 12)

Além das variações de consumo de antimicrobianos, nosso estudo identificou um aumento significativo na incidência de *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos (ERCs) e de *C. difficile*, porém de maneira geral, não há aumento na incidência de bactérias multirresistentes. Os períodos B2 e B3 de aumento de bactérias multirresistentes podem ser explicados pelo aumento das ERCs, que são microrganismos mais prevalentes na instituição, o qual ocorre no mesmo momento temporal (E2 e E3). Como consequência do aumento da incidência das ERCs, observamos um consumo crescente de polimixinas, medicamento de escolha para o tratamento de ERCs na instituição. Apesar da baixa representatividade das polimixinas na DOT geral, a regulação da utilização faz-se importante, visto que é um dos poucos medicamentos com atividade frente a esses microrganismos na instituição.

O elevado consumo relativo de antimicrobianos de amplo espectro, cefepime, meropenem, vancomicina, pode estar relacionado ao maior tempo de tratamento. Além desses, amicacina e tobramicina apresentam grande duração em seus usos. Amicacina é utilizada em associação às polimixinas e/ou carbapenêmicos no tratamento de infecções causadas por ERCs. Já tobramicina

tem seu uso predominante em pacientes com fibrose cística, visto que a instituição atende inúmeros pacientes com essa condição clínica. A utilização de medicamentos de amplo espectro pode ser um dos fatores causadores do aumento da incidência de infecções por *C. difficile* observadas em nosso estudo, dado que o uso de antimicrobianos de amplo espectro é fator de risco para o desenvolvimento de infecções por *C. difficile*. O uso predominante de antimicrobianos de maior espectro não é condizente com a redução das infecções hospitalares observadas no estudo. Pode estar havendo uso inapropriado de medicamentos de segunda linha para tratamento de infecções comunitárias ou falta de desescalamento de terapia quando recomendado, o que requer maiores investigações.

A COVID-19 promoveu inúmeras mudanças na instituição e no PCA. As ações de controle de uso de antimicrobianos ficaram em segundo plano, visto que os profissionais envolvidos no PCA passaram a atuar diretamente no enfrentamento da COVID-19. A avaliação da prescrição dos antimicrobianos que ocorria através de auditoria prospectiva com *feedback* foi restringida a poucos antimicrobianos e como consequência do uso de antimicrobianos sem regulação observou-se um maior consumo no período. Somado a isso, prescritores passaram a utilizar antibióticos, sem suporte científico, para tratamento de uma infecção viral, com baixa frequência de coinfeção bacteriana. (13) Em metanálise realizada por Langford BJ. *et al* (2021) foi reportado que 74,6% dos pacientes com COVID-19 que internaram tiveram antimicrobianos prescritos, sendo que apenas 8,6% apresentavam coinfeções bacterianas. (14) Os estudos apontam como medicamentos amplamente utilizados azitromicina, amoxicilina e ceftriaxona. (11, 12, 14) Nossos resultados coincidem com a literatura, sendo os macrolídeos a classe de antimicrobianos com maior aumento relativo de consumo no período da COVID-19, o que reforça a globalização do uso dos mesmos na tentativa de uma terapêutica efetiva, porém sem suporte de dados que permitam a associação das infecções respiratórias de pacientes com COVID-19 e coinfeção bacteriana. (13) Além desses, observa-se um aumento relativo de polimixinas e carbapenêmicos, que podem estar relacionados com o uso de medicamentos de amplo espectro como terapia empírica (13, 15), e/ou com a finalidade de tratamento de infecções em pacientes graves, em um cenário onde também houve aumento de ERCs.

O presente estudo apresenta limitações. Trata-se de um estudo de centro único limitando a extrapolação dos resultados a outros centros. O consumo de antimicrobianos pode estar subestimado, visto que não foram incluídos os antimicrobianos sem regulação do PCA. A utilização da DOT implicou na abordagem ecológica dos dados, isto é, uma abordagem em nível populacional, impossibilitando a análise de informações ao nível individual de tratamento. Apesar disso, os achados são relevantes, pois evidenciam informações que podem ser exploradas através de outros delineamentos de estudo, agregando valor aos resultados do PCA local.

Conclusão

A influência de fatores internos e externos que afetam de forma negativa a execução do PCA e conseqüentemente promovem o aumento no consumo de antimicrobianos podem impactar na resistência bacteriana dificultando ainda mais o tratamento das infecções. Em suma, o PCA mostra-se uma ferramenta importante na regulação do consumo de antimicrobianos e deve ser prioritário nas instituições de saúde.

Referências

1 - Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat*. 2000 Oct;3(5):303-311. doi: 10.1054/drup.2000.0167. PMID: 11498398.

2 - WHO. Global Action Plan on Antimicrobial resistance. 2015.

3 - Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M, Gittens-St Hilaire M. Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist*. 2020 Dec 29;13:4713-4738. doi: 10.2147/IDR.S290835. PMID: 33402841; PMCID: PMC7778387.

4 - Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for

Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016 May 15;62(10):e51-77. doi: 10.1093/cid/ciw118. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27080992; PMCID: PMC5006285.

5 - Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Apr;33(4):322-7. doi: 10.1086/665010. PMID: 22418625.

6 - Brotherton AL. Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. Med Clin North Am. 2018 Sep;102(5):965-976. doi: 10.1016/j.mcna.2018.05.008. Epub 2018 Jul 14. PMID: 30126585.

7 - Anderson DJ, Watson S, Moehring RW, Komarow L, Finnemeyer M, Arias RM, Huvane J, Bova Hill C, Deckard N, Sexton DJ; Antibacterial Resistance Leadership Group (ARLG). Feasibility of Core Antimicrobial Stewardship Interventions in Community Hospitals. JAMA Netw Open. 2019 Aug 2;2(8):e199369. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.9369. PMID: 31418804; PMCID: PMC6704742.

8 - Al-Hasan MN, Winders HR, Bookstaver PB, Justo JA. Direct Measurement of Performance: A New Era in Antimicrobial Stewardship. Antibiotics (Basel). 2019 Aug 24;8(3):127. doi: 10.3390/antibiotics8030127. PMID: 31450576; PMCID: PMC6784134.

9 - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. Wayne, PA: CLSI, 2007

10 - WHO. Surveillance of Antimicrobial Use. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/AMU_Surveillance/en/

11 - Nestler MJ, Godbout E, Lee K, Kim J, Noda AJ, Taylor P, Pryor R, Markley JD, Doll M, Bearman G, Stevens MP. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center. Infect Control Hosp Epidemiol.

2020 Jul 23:1-3. doi: 10.1017/ice.2020.362. Epub ahead of print. PMID: 32698920; PMCID: PMC7590557.

12 - da Silva CF, Deutschendorf C, Nagel FM, Dalmora CH, Dos Santos RP, Lisboa TC. Impact of the pandemic on antimicrobial consumption patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Sep 23:1-3. doi: 10.1017/ice.2020.1227. Epub ahead of print. PMID: 32962779; PMCID: PMC7542322.

13 - Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 3;71(9):2459-2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530. PMID: 32358954; PMCID: PMC7197596.

14 - Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan 5:S1198-743X(20)30778-3. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018. Epub ahead of print. PMID: 33418017; PMCID: PMC7785281.

15 - Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, Jodar R, Carratalà J. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Nov;41(11):1371-1372. doi: 10.1017/ice.2020.381. Epub 2020 Jul 30. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Nov;41(11):1373. PMID: 32729437; PMCID: PMC7426604.

Tabelas

Tabela 1: Distribuição de consumo de antimicrobianos mensurados pela DOT.

Medicamento	DOT (%)	DOT / 1000 PD
Cefepime	16,87	99,47
Vancomicina	11,28	66,53
Meropenem	11,14	65,72
Amoxicilina clavulanato	9,84	58,02
Cefuroxima	8,03	47,33
Piperacilina tazobactam	5,59	32,94
Metronidazol	4,27	25,18
Clindamicina	3,34	19,68
Azitromicina	3,26	19,21
Ampicilina	3,17	18,71
Ampicilina sulbactam	2,97	17,50
Amicacina	2,86	16,86
Oxacilina	2,80	16,49
Ceftazidima	2,76	16,30
Gentamicina	2,72	16,04
Cefazolina	1,85	10,92
Polimixina B	1,46	8,63
Ciprofloxacina	1,15	6,77
Colistimetato	1,09	6,43
Ceftriaxona	0,98	5,77
Levofloxacina	0,74	4,39
Tobramicina	0,72	4,25
Cefalexina	0,43	2,55
Norfloxacina	0,36	2,13
Claritromicina	0,23	1,38
Cefoxitina	0,09	0,55

DOT: *Days of Therapy*. PD: Pacientes-dia

Tabela 2: Indicadores de qualidade do PCA

Indicador	Tendencia	β (coeficiente angular)	p-valor
Tempo médio de internação	Estável	-1,35E-09	0,103
Internações com uso de antibióticos	Estável	1,43E-08	0,954
Uso de antibióticos (DOT / PD)	Estável	4,49E-11	0,606
Taxa de infecção hospitalar / PD	Redução	-9,39E-09	0,000
Mortalidade hospitalar	Estável	-5,29E-08	0,192
Incidência de bactérias MR	Estável	-2,16E-9	0,215
Incidência de <i>C. difficile</i>	Aumento	1,76E-09	0,000
Incidência de ERC	Aumento	2,04E-09	0,005
Incidência <i>Pseudomonas spp.</i> MR	Estável	-1,04E-10	0,659
Incidência de MRSA	Estável	-2,22E-10	0,506
Incidência de <i>Acinetobacter spp.</i> MR	Estável	6,74E-10	0,287
Incidência de VRE	Estável	-2,08E-10	0,609

DOT: *Days of therapy*. PD: paciente-dia. MR: multirresistente. ERC: *Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenêmicos. MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. VRE: *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina.

Tabelas suplementares

Tabela suplementar 1 - Percentual de uso de antimicrobianos regulados pelo PCA por internação

Tabela suplementar 2 - Distribuição do quantitativo de antibióticos regulados pelo PCA prescritos a cada internação

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

Figuras

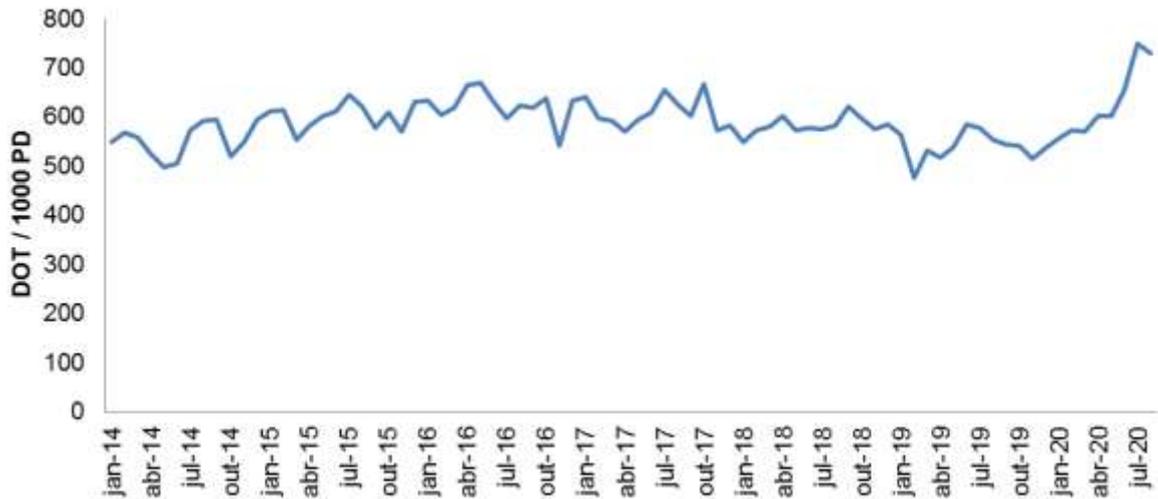


Figura 1A: Consumo de antibacterianos mensurados pela DOT / 1000 pacientes dia no período. Não houve variação significativa na análise de tendência temporal ($p=0,606$).

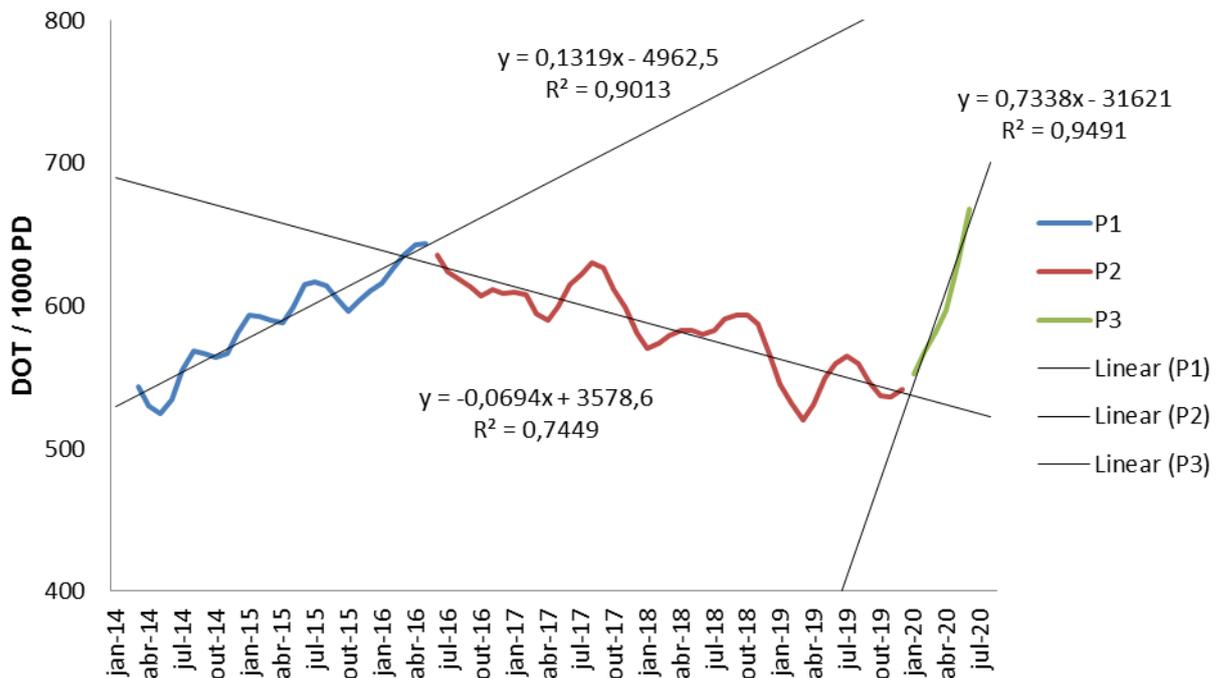


Figura 1B: Regressão segmentada da média móvel da DOT por 1000 pacientes-dia. P1: consumo crescente, P2: consumo decrescente, P3: consumo decrescente.

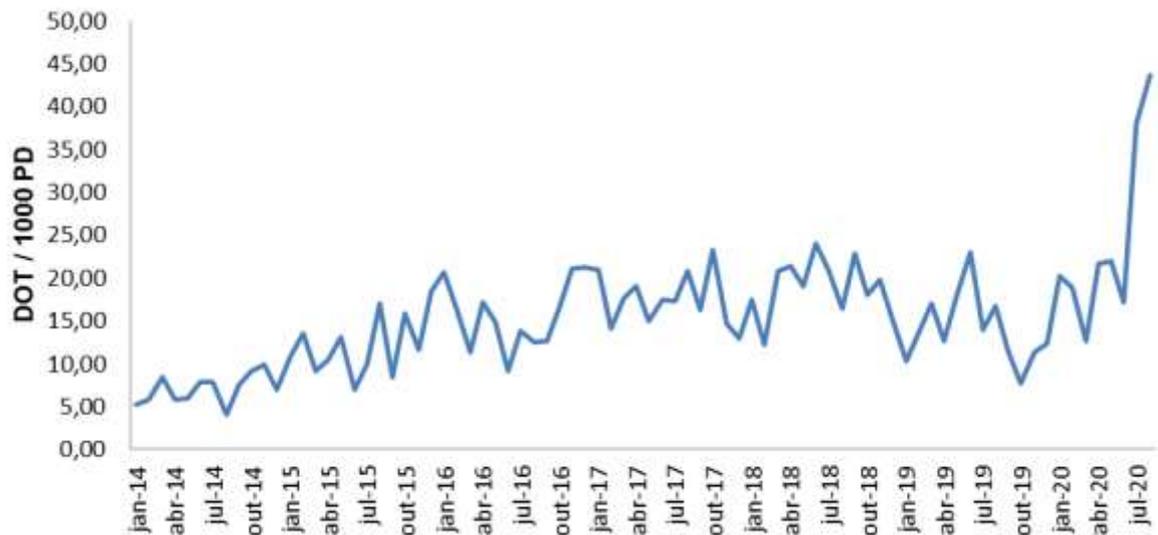


Figura 2: Evolução do consumo de polimixinas em DOT.

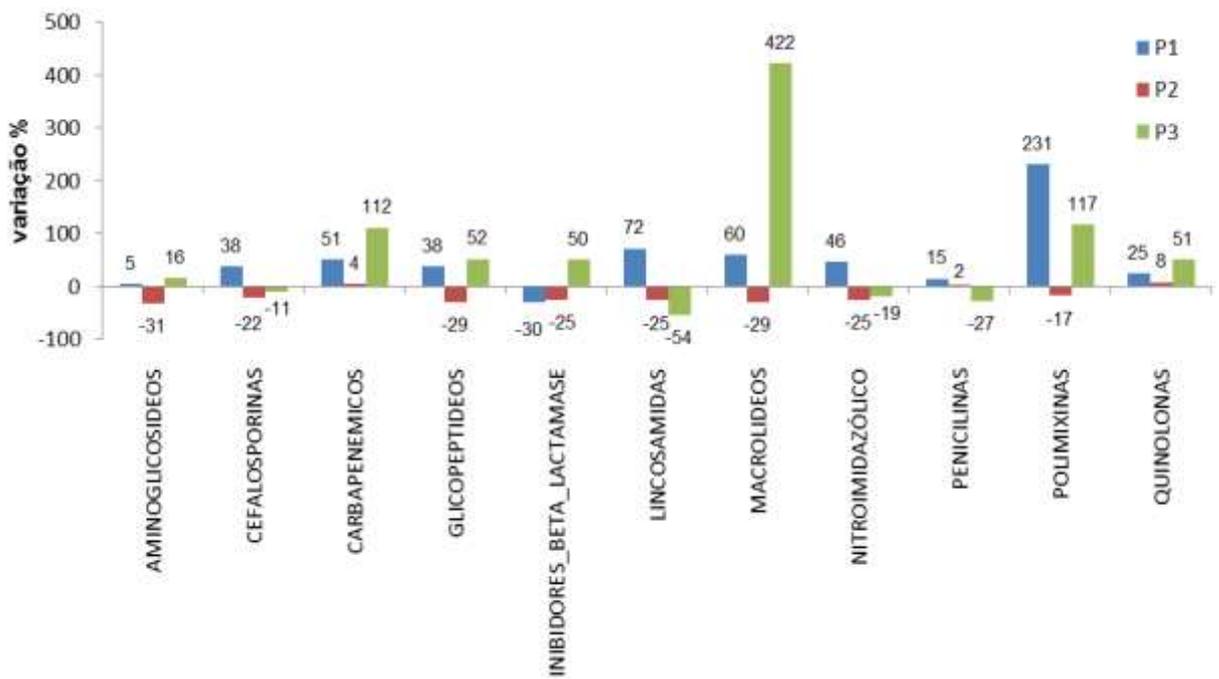


Figura 3: Variação do consumo das classes de antimicrobianos em DOT por período. P1: Jan/14 a abril/16; P2: Mai/16 a Dez/19; P3: Jan/20 a Dez/20.

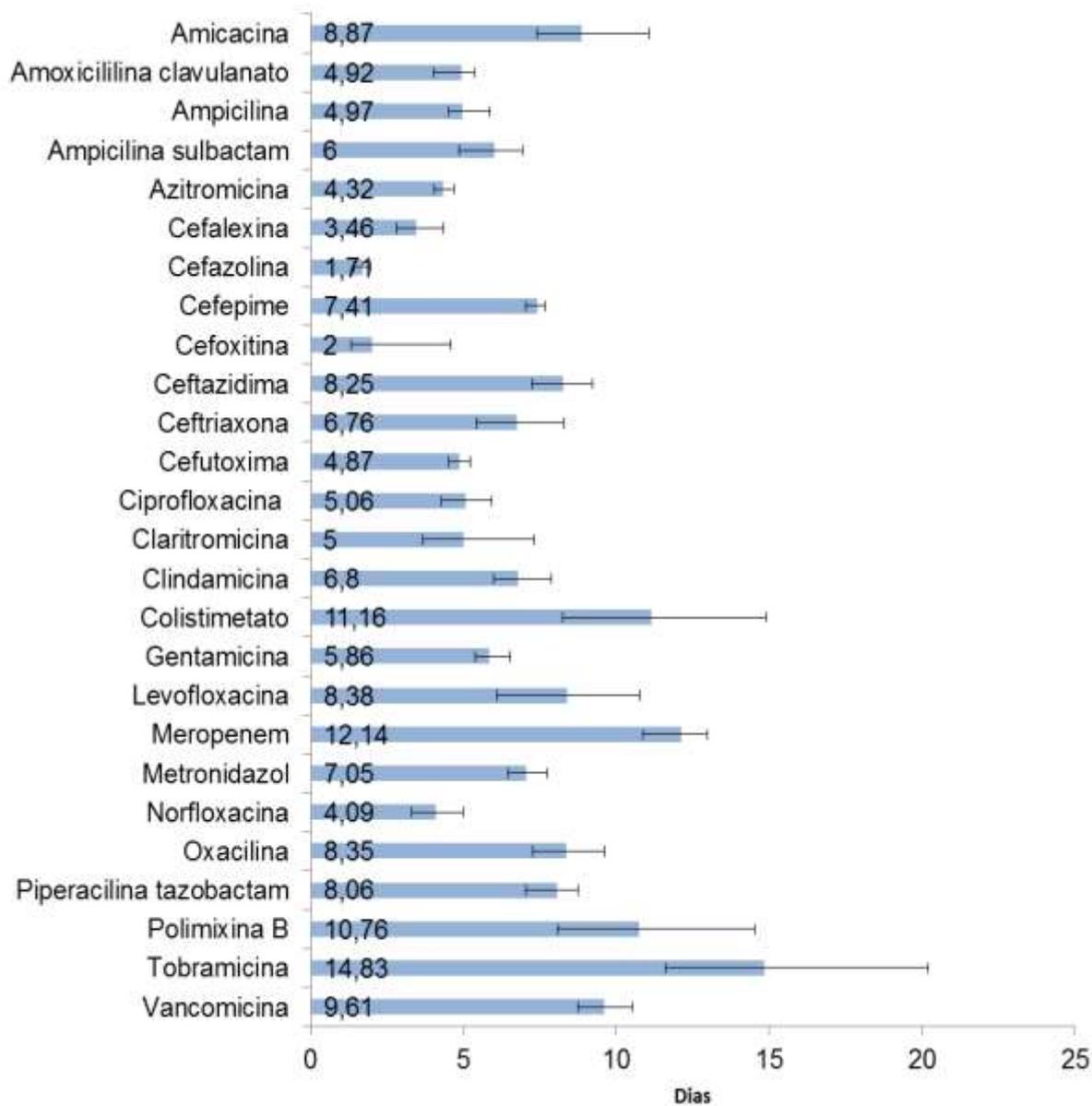


Figura 4: Mediana de tempo de uso de antimicrobianos em dias por internação. Intervalos IQR25% e IQR75%.

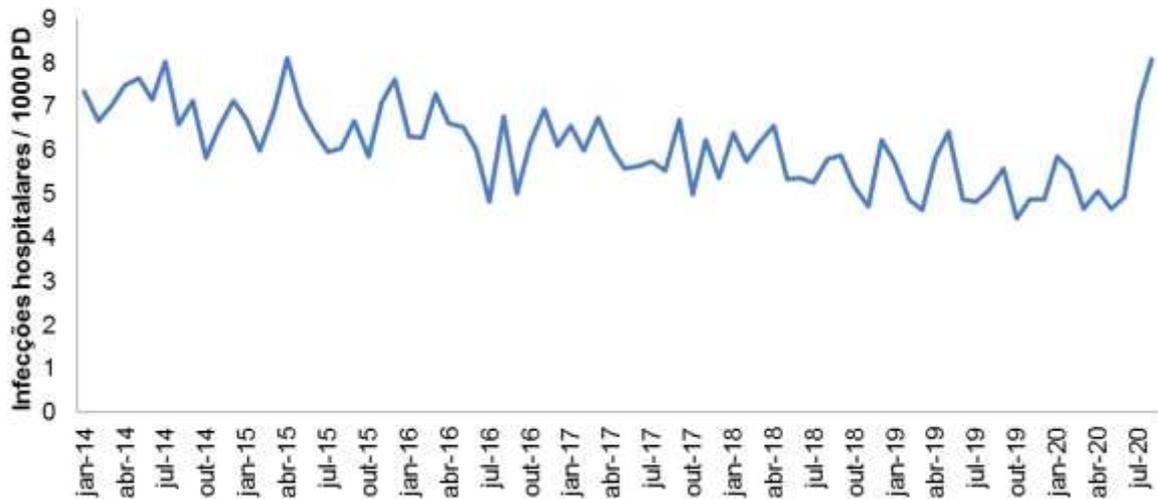


Figura 5a: Infecções hospitalares ajustadas por 1000 pacientes-dia.

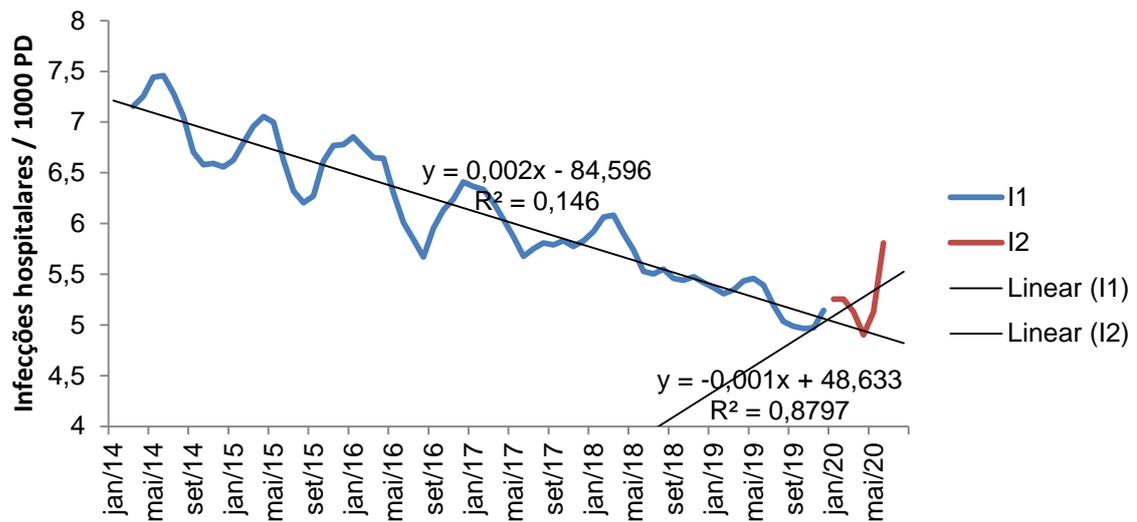


Figura 5b: Regressão segmentada das infecções hospitalares por 1000 pacientes-dia.

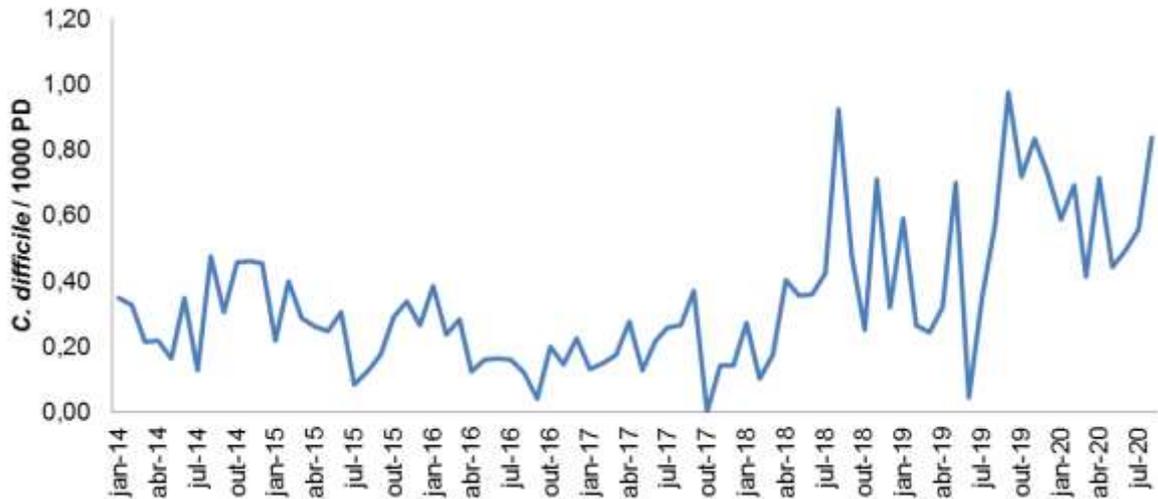


Figura 6a: Incidência de *C. difficile* ajustado por 1000 pacientes-dia.

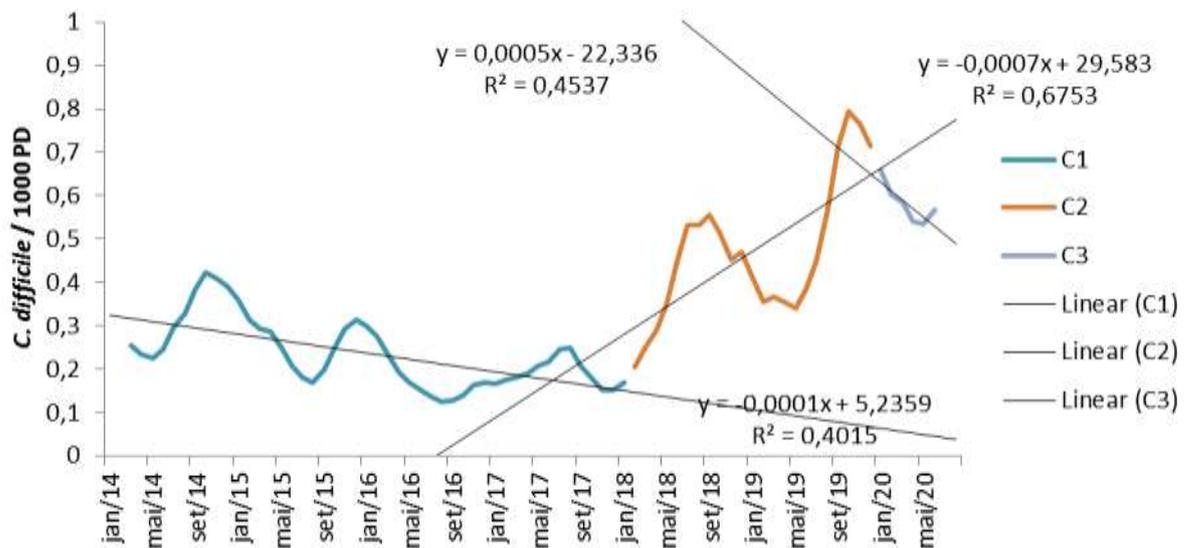


Figura 6b: Regressão segmentada da incidência de *C. difficile* por 1000 pacientes-dia.

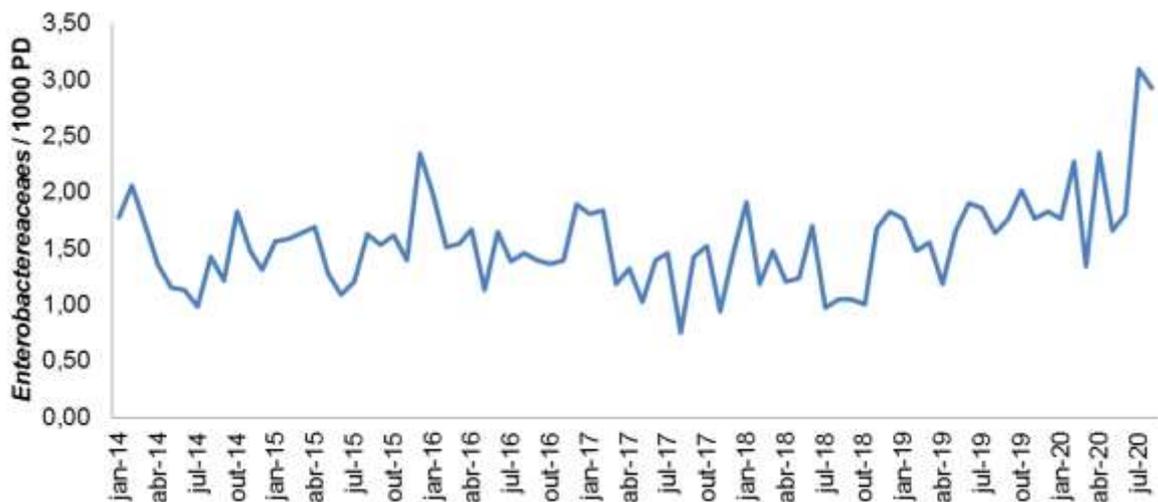


Figura 7a: Incidência de *Enterobacteriaceae* ajustada por 1000 pacientes-dia.

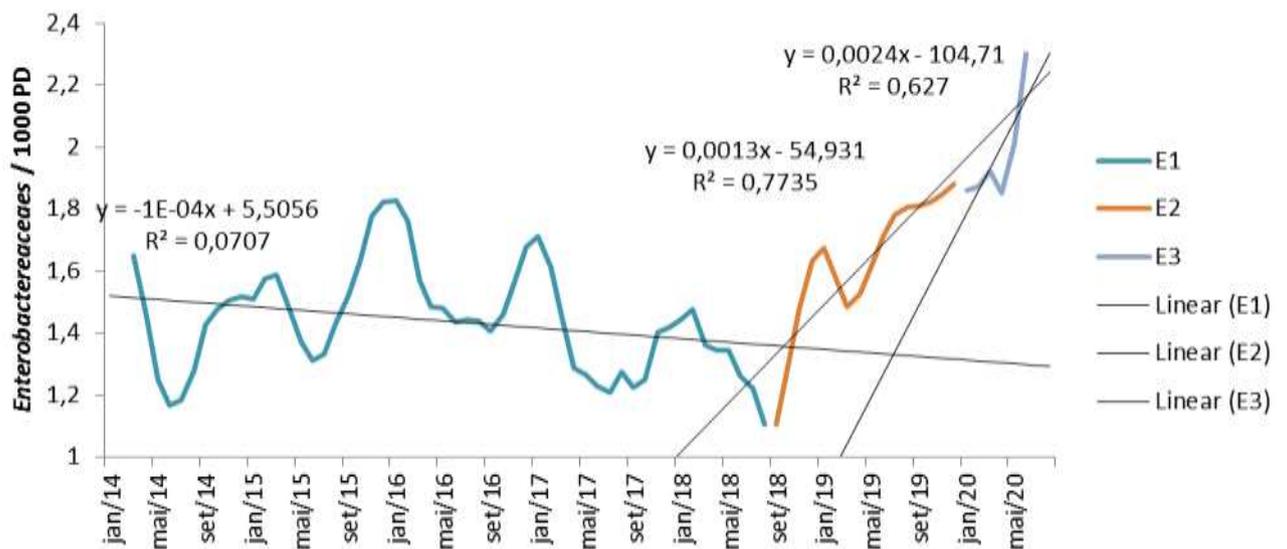


Figura 7b: Regressão segmentada da incidência de *Enterobacteriaceae* por 1000 pacientes-dia.

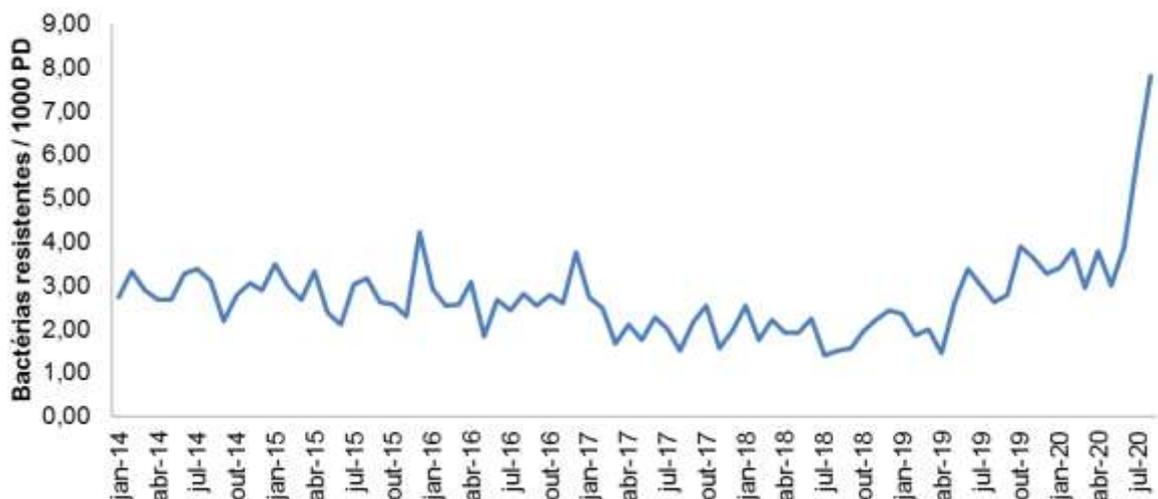


Figura 8a: Incidência de bactérias resistentes aos antibióticos ajustada por 1000 pacientes-dia.

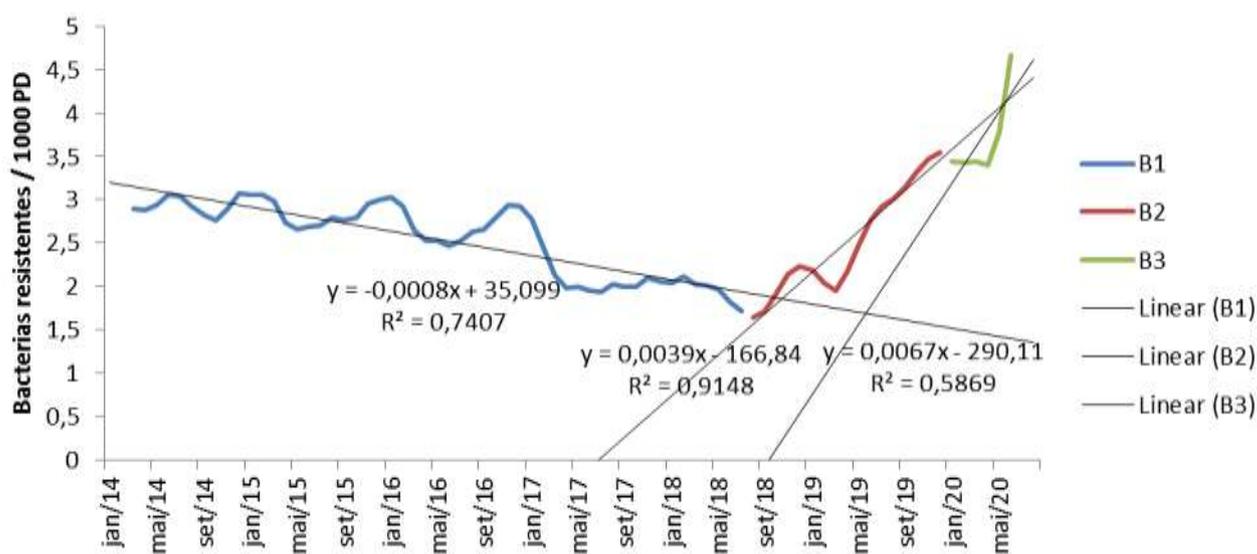


Figura 8b: Regressão segmentada da incidência de bactérias resistentes por 1000 pacientes-dia.

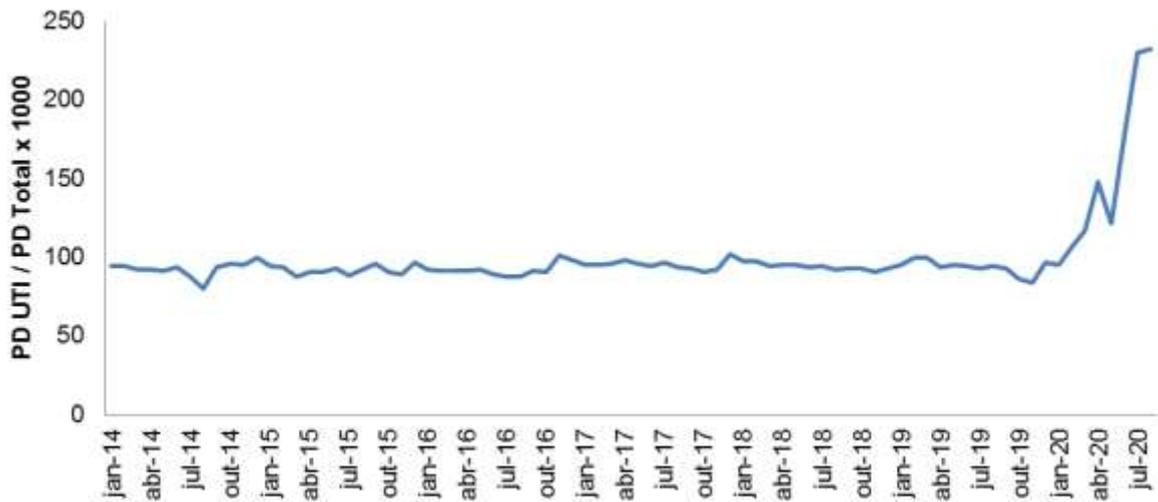


Figura 9a: Número de pacientes-dia em UTI em relação ao número de pacientes-dia total ajustada por 1000 pacientes-dia.

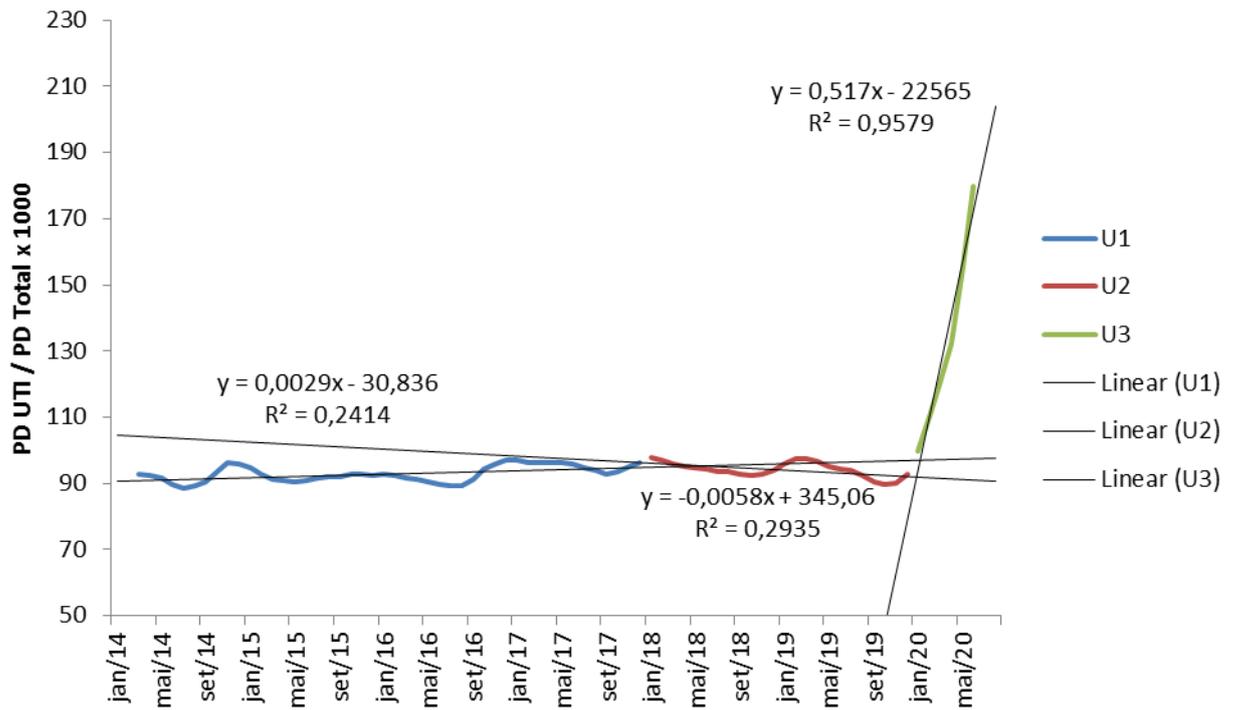


Figura 9b: Regressão segmentada da relação de pacientes-dia em UTI pelo total de pacientes na internação por 1000.

Material suplementar

Tabela suplementar 1: Percentual de uso de antimicrobianos regulados pelo PCA por internação

	Internações - N	Internação com ATB prescrito - N (%)
2014 - 2020 - N (%)	216132	87488 (40,48)
2014	32003	11603 (36,26)
2015	34122	13198 (38,68)
2016	34395	15029 (43,70)
2017	31724	13594 (42,85)
2018	32019	13082 (40,86)
2019	33675	12953 (38,46)
2020 (Jan-Ago)	18194	8029 (44,13)

ATB: antibacterianos

Tabela suplementar 2: Distribuição do quantitativo de antibióticos regulados pelo PCA prescritos a cada internação

Número de antibacterianos por internação (N)	1	2	3	4	5	>=6
2014 - 2020 - N (%)	48472 (52,97)	20622 (22,53)	9714 (10,61)	4590 (5,02)	2210 (2,41)	1884 (2,06)
2014	6368 (54,88)	2844 (24,51)	1238 (10,67)	634 (5,46)	290 (2,50)	229 (1,97)
2015	7184 (54,43)	3028 (22,94)	1565 (11,86)	769 (5,83)	358 (2,71)	294 (2,23)
2016	8762 (58,30)	3245 (21,59)	1588 (10,57)	726 (4,83)	380 (2,53)	328 (2,18)
2017	7789 (57,30)	3040 (22,36)	1477 (10,87)	678 (4,99)	321 (2,36)	289 (2,13)
2018	7401 (56,57)	3083 (23,57)	1374 (10,50)	634 (4,85)	328 (2,51)	262 (2,00)
2019	7258 (56,03)	3110 (24,01)	1411 (10,89)	660 (5,10)	277 (2,14)	237 (1,83)
2020 (Jan-Ago)	3706 (46,16)	2270 (28,27)	1059 (13,19)	491 (6,12)	258 (3,21)	245 (3,05)

Tabela suplementar 3: Distribuição da frequência de uso de antimicrobiano na internação categorizada pelo número de medicamentos em uso

	1ATB	%	2ATB	%	3ATB	%	4ATB	%	5ATB	%
Amicacina	158	0,4	623	1,57	565	1,98	565	3,18	495	4,64
Amoxicilina clavulanato	12041	30,79	4492	11,32	2721	9,52	1184	6,66	585	5,49
Ampicilina	2387	6,1	1990	5,02	934	3,27	487	2,74	283	2,65
Ampicilina sulbactam	2159	5,52	1227	3,09	778	2,72	447	2,51	224	2,10
Azitromicina	1035	2,65	3556	8,96	1584	5,54	894	5,03	438	4,11
Cefalexina	810	2,07	241	0,61	113	0,4	46	0,26	26	0,24
Cefepime	4826	12,34	7397	18,64	5735	20,07	2990	16,82	1593	14,94
Cefoxitina	164	0,42	47	0,12	34	0,12	22	0,12	12	0,11
Ceftazidima	426	1,09	1010	2,55	879	3,08	645	3,62	319	2,99
Ceftriaxona	462	1,18	390	0,98	277	0,97	154	0,87	97	0,91
Cefuroxima	9360	23,93	4258	10,73	1975	6,91	927	5,21	446	4,18
Ciprofloxacina	628	1,61	624	1,57	383	1,34	273	1,54	177	1,66
Claritromicina	86	0,22	187	0,47	93	0,33	49	0,28	24	0,23
Clindamicina	101	0,26	1576	3,97	1167	4,08	649	3,65	321	3,01
Colistimetato de Sódio	2	0,01	59	0,15	128	0,45	184	1,03	203	1,9
Gentamicina	723	1,85	2209	5,57	888	3,11	392	2,2	256	2,40
Levofloxacina	162	0,41	183	0,46	150	0,52	138	0,78	120	1,13
Meropenem	655	1,67	1528	3,85	2292	8,02	2092	11,77	1464	13,73
Metronidazol	109	0,28	2213	5,58	1846	6,46	981	5,52	538	5,05
Norfloxacina	382	0,98	269	0,68	115	0,4	62	0,35	30	0,28
Oxacilina	777	1,99	849	2,14	684	2,39	529	2,98	317	2,97
Piperacilina tazobactam	1323	3,38	1981	4,99	1632	5,71	1140	6,41	664	6,23
Polimixina B	13	0,03	53	0,13	136	0,48	251	1,41	310	2,91
Tobramicina	1	0	51	0,13	157	0,55	145	0,82	62	0,58
Vancomicina	322	0,82	2667	6,72	3310	11,58	2533	14,25	1658	15,55

Obs: prescrição não necessariamente simultânea, mas na mesma internação. Excluída cefazolina por ser medicamento utilizado exclusivamente para profilaxia cirúrgica. ATB: antibacterianos.

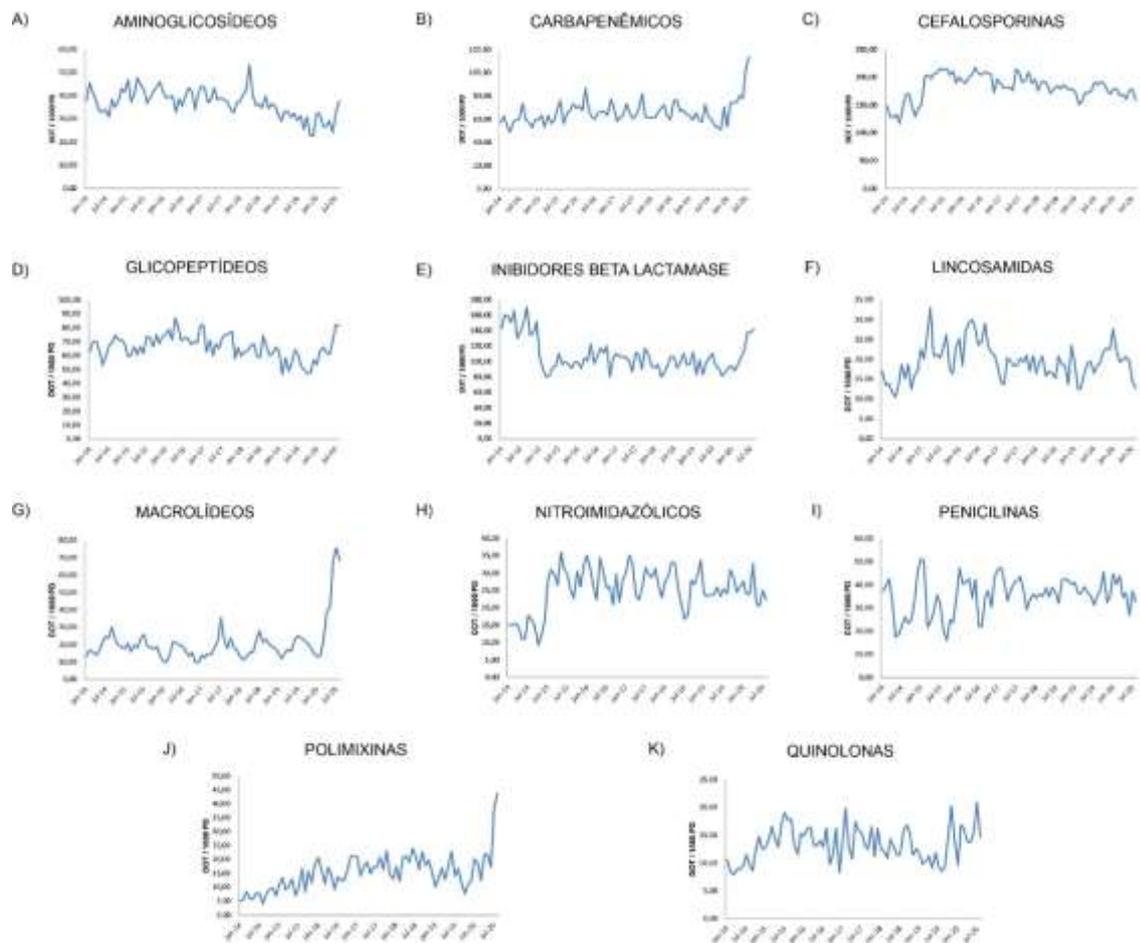


Figura suplementar 1: Curvas de consumo em DOT ajustadas por 1000 pacientes-dia das classes de antimicrobianos.

7 ARTIGO 2

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

Impact of the pandemic on antimicrobial consumption patterns

Cristófer Farias da Silva^{1,2}, Caroline Deutschendorf¹, Fabiano Márcio Nagel^{1,2,3},
Camila Hubner Dalmora¹, Rodrigo Pires dos Santos¹, Thiago Costa Lisboa^{1,2,3}.

¹ Infection Control Committee, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

² Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas / UFRGS. Porto Alegre, Brazil.

³ Department of Critical Care Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Keywords: COVID-19, Antimicrobial Stewardship.

Corresponding author:

Thiago Costa Lisboa

Rua Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90035-903

Porto Alegre – RS, Brazil

Tel.: + 55 51 3359 8135

E-mail: tlisboa@hcpa.edu.br

Novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) impacts on economic, social, and health care systems. The uncertainties regarding coronavirus disease 2019 (COVID-19) promote concerns in choosing the best therapeutic strategy. Several drugs with some antiviral effects were prescribed to attempt to treat COVID-19, but scientific evidence is not conclusive about benefit.

Unnecessary antimicrobial use may cause an increase in multidrug-resistant organisms and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.^{1,2} It is necessary to consider actions to prevent consequences that COVID-19 may have on antimicrobial use and drug-resistant infections.^{1,2} Antibiotic Stewardship is a strategy to measure antibiotic consumption and conduce the optimal use of antibiotics. The COVID-19 probably changes the antibiotic consumption profile and is necessary to measure it.

Thus, our goal was to evaluate the impact of the pandemic on antimicrobial usage patterns comparing cohorts of COVID-19 positive and COVID-19 negative patients admitted in specific hospital locations.

Methods

Setting

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a 845-bed university, tertiary level, public hospital is located in the city of Porto Alegre, southern Brazil. On March 20, 2020, Brazil declared recognition of community-based coronavirus transmission across the country. The first case of the disease, in Rio Grande do Sul, was identified on February 29, 2020. Hospital de Clinicas is the local reference for hospitalization of patients with suspected or confirmed COVID-19. At the pandemic

moment, areas for COVID-19 isolation were created, in Intensive Care Unit (ICU), emergency and in clinical wards at Hospital de Clinicas.

Study design

A cross-sectional study were performed. Data on antimicrobial consumption of May 2020 was included in our analysis. We adopted a “days of therapy” (DOT) methodology to measure antimicrobial consumption.³

Data collection

All hospital antimicrobial data from administrative databases were included, exception antibiotics who are not audited by the Infection Control Committee. We did an overall analysis and cluster analysis in COVID-19 and non-COVID-19 ICU, emergency, and clinical ward.

We selected the most used antimicrobial drugs in each cluster. Units were coupled per similarity to compare COVID-19 and non-COVID-19 antibiotics consumption.

Statistical analysis

We calculate antibiotics consumption based on DOT and adjusted per patient-days. Then, we compared this person-time rate with point estimates and confidence intervals for the incidence-rate ratio considering Poisson distribution. The analysis was performed using STATA 15.1

Results

During the study period, we had 18079 patient-days. Of those, 9065 were at clusters enrolled in the study, distributed in 1028 PD at COVID-19 clusters (ICU 478, emergency 144, and clinical wards 406) and 8037 PD non-COVID clusters (ICU 1165, emergency 1407, and clinical wards 5465).

The overall antibiotic use in the hospital during the study was 73.0 DOT/100 PD. Most antimicrobial use were in COVID-19 emergency (218.1 DOT/100 PD) followed by COVID-19 clinical wards (172.4 DOT/100 PD), COVID-19 ICU (134.3 DOT/100 PD), non-COVID-19 ICU (109.2 DOT/100 PD), non-COVID-19 emergency (70.4 DOT/100 PD) and non-COVID-19 clinical wards (62.4 DOT/100 PD) (Table 1). Comparing specific setting according to COVID-19 emergency vs non-COVID-19 emergency (Incidence rate difference 147.6 95%CI 123.1-172.1; $p < 0.001$); COVID-19 clinical wards vs non-COVID-19 clinical wards (incidence rate difference 110.0 95%CI 97.0-122.9; $p < 0.001$), and COVID-19 ICU vs non-COVID-19 ICU (incidence rate difference 25.1 95%CI 13.1-37.1; $p < 0.001$) showed significant increase in antimicrobial use in COVID-19 units.

Beta-lactams and macrolides had greater use in COVID-19 clusters. Meropenem, a broad-spectrum antibiotic, was predominant at the non-COVID-19 units, mainly at ICU, and, was less use in non-COVID-19 clusters when compared to other beta-lactams with low-spectrum as amoxicillin/clavulanate and cefepime. Azithromycin had the biggest relative differences within COVID-19 and non-COVID-19 clusters. We found 2500% and 2000% azithromycin increases in the COVID-19 emergency and clinical wards, respectively. Beyond azithromycin, amoxicillin/clavulanate had a significant increase in all COVID-19 clusters.

Discussion

Our results show a difference in antimicrobial use at COVID-19 and non-COVID-19 areas. Overall antimicrobial consumption was more similar to the non-COVID-19 area. COVID-19 cluster had 2 - 3 folds of the overall consumption, which shows greater antimicrobial use. Nori et al,⁴ found widespread antibiotic use in the majority of hospitalized COVID-19, data similar to those found in our study. Difficulty in differentiating COVID-19 from other infections may explain an empirical treatment, but not justify maintenance in antibiotic use after SARS-CoV-2 identification. In a recent review Rawson et al,⁵ did not identify data to support the COVID-19 association with bacterial/fungal co-infection.⁵ Furthermore, there are not exist studies showing the benefit of antibiotics in COVID-19. Instead of this, many studies report a drug-resistance by inappropriate antimicrobial use and collateral effects that may cause patients damage.

Our hospital has a Stewardship program, to control antibiotic use, but we do not have a protocol to threaten a COVID-19. We found some abuse of azithromycin and amoxicillin/clavulanate, in COVID-19 clusters. The excessive uses of these drugs are mainly in COVID-19 emergency and clinical wards. The high antibiotic use in the COVID-19 area is likely related to low-quality scientific evidence, and social pressure may induce the wrong use of drugs on the anxiety of find COVID-19 cure.

Abelenda-Alonso et al,⁶ showed an increase in amoxicillin/clavulanate and broad-spectrum antibiotic use within the pandemic period when compared to 2019 to 2020. This data is similar to antimicrobial consumption found in our study, which suggests the same global behavior on prescriptions.

The study has some limitations. DOT is not an individual data, it limits more explain analysis about clinical outcomes. A short period of analysis may change over time. Is necessary a longer period for more consistent data about antimicrobial use, but is notary the rises on antimicrobial consumption in COVID-19 units.

Further work is needed to understand forward behavior on antimicrobial prescriptions on COVID-19.

Acknowledgments: None.

Financial support: No financial support was provided relevant to this article.

Conflicts of interest: All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References:

1 - Rawson TM., Ming D., Ahmad R., Moore LSP.; Holmes AH. Antimicrobial Use, Drug-Resistant Infections and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2020 Jun 2;1-2.

2- Rawson TM., Moore LSP.; Castro-Sanchez E., Charani E., Davies F., Satta G., Ellington MJ., Holmes AH. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 1681–1684.

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

4 - Nori P., Cowman K., Chen V., Bartash R., Szymczak W., Madaline T., Katiyr CP., et al. Bacterial and Fungal Co-Infections in COVID-19 Patients Hospitalized During the New York City Pandemic Surge. Infect Control Hosp Epidemiol 2020.

5 - Timothy M Rawson, Luke S P Moore, Nina Zhu, Nishanthi Ranganathan, Keira Skilimowska, Mark Gilchrist, Giovanni Satta, Graham Cooke, Alison Holmes. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis. 2020 May 2: ciaa530

6 - Abelenda-Alonso G, et al. (2020). Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. Infection Control & Hospital Epidemiology, <https://doi.org/10.1017/ice.2020.381>

Table1. Antimicrobial consumption measured by DOT per 100 patient-days

	Intensive Care Units			<i>P</i> value
	COVID-19	non-COVID-19	COVID-19/non-COVID-19 (%)	
all antibiotics	134.4	109.2	123.1	<.001
amoxicillin/clavulanate	22.4	5.0	448.0	
azithromycin	21.3	4.8	443.8	
cefepime	22.8	12.5	182.4	
meropenem	11.7	23.8	49.2	
piperacillin/tazobactam	3.3	9.1	36.3	
vancomycin	5.6	18.8	29.8	
	Emergency			<i>P</i> value
	COVID-19	non-COVID-19	COVID-19/non-COVID-19 (%)	
all antibiotics	218.1	70.4	309.8	<.001
amoxicillin/clavulanate	59.7	17.5	341.1	
azithromycin	71.5	2.8	2553.6	
cefepime	28.5	11.4	250.0	
ceftazidime	3.5	2.9	120.7	
cefuroxime	16.0	10.1	158.4	
metronidazole	3.5	3.6	97.2	
piperacillin/tazobactam	5.6	3.4	164.7	
	Clinical Wards			<i>P</i> value
	COVID-19	non-COVID-19	COVID-19/non-COVID-19 (%)	
all antibiotics	172.4	62.4	276.3	<.001
amoxicillin/clavulanate	41.1	4.8	856.3	
azithromycin	43.8	2.1	2085.7	
cefepime	17.0	7.9	215.2	
cefuroxime	5.4	2.5	216.0	
meropenem	6.2	8.6	72.1	
piperacillin/tazobactam	7.9	6.6	119.7	
sulfamethoxazole and trimethoprim	3.0	4.0	75.0	
vancomycin	3.7	3.6	102.8	

Note. DOT, days of therapy; COVID-19, novel coronavirus 2019.

8 CONCLUSÕES

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

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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