

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ
CURSO DE FARMÁCIA**

**JÉSSICA GODOI DE OLIVEIRA
MARIA DE LOURDES OLIVEIRA DE SOUZA
QUÉREN HAPUQUE GUIMARÃES DE OLIVEIRA**

**INFECÇÕES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES NO AMBIENTE
HOSPITALAR E A PARTICIPAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO USO RACIONAL
DE ANTIMICROBIANOS: REVISÃO DE LITERATURA**

**Ribeirão Preto
2020**

**JÉSSICA GODOI DE OLIVEIRA
MARIA DE LOURDES OLIVEIRA DE SOUZA
QUÉREN HAPUQUE GUIMARÃES DE OLIVEIRA**

**INFECÇÕES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES NO AMBIENTE
HOSPITALAR E A PARTICIPAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO USO RACIONAL
DE ANTIMICROBIANOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de
Farmácia do Centro Universitário Barão de
Mauá para obtenção do título de bacharel.

Orientadora: Dra. Andrea Queiróz Ungari

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

I36

Infecções por bactérias multirresistentes no ambiente hospitalar e a participação do farmacêutico no uso racional de antimicrobianos/ Jéssica Godoi de Oliveira; Maria de Lourdes Oliveira de Souza; Quéren Hapuque Guimarães de Oliveira - Ribeirão Preto, 2020.

42p.il

Trabalho de conclusão do curso de Farmácia do Centro Universitário Barão de Mauá

Orientador: Andrea Queiróz Ungari

1. Resistência 2. Bacteriana 3. Antibióticos I. Oliveira, Jéssica Godoi de II. Souza, Maria de Lourdes Oliveira de III. Oliveira, Quéren Hapuque Guimarães de IV. Ungari, Andrea Queiróz V. Título

CDU 616.98

Bibliotecária Responsável: landra M. H. Fernandes CRB⁸ 9878

**JÉSSICA GODOI DE OLIVEIRA
MARIA DE LOURDES OLIVEIRA DE SOUZA
QUÉREN HAPUQUE GUIMARÃES DE OLIVEIRA**

**INFECÇÕES POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES NO AMBIENTE
HOSPITALAR E A PARTICIPAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO USO RACIONAL
DE ANTIMICROBIANOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de
Farmácia do Centro Universitário Barão de
Mauá para obtenção do título de bacharel.

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Dra. Andrea Queiróz Ungari
Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto

Dra. Maria Olívia Barboza Zanetti
Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto

Dra. Monica Maruno
Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto

Ribeirão Preto

2020

Dedico este trabalho aos meus pais e irmãos.

(Jéssica Godoi)

Dedico este trabalho a minhas irmãs.

(Maria de Lourdes O. Souza)

Dedico esse trabalho a mim mesma, a minha filha, minha sobrinha, meus pais e meus irmãos.

(Quéren Guimarães)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente, pela oportunidade.

Agradeço a todos os meus professores, grandes mestres, por todos os ensinamentos e compartilhamento de experiências durante todo o curso. Agradeço a coordenadora Mônica, por todo suporte e apoio.

Agradeço a nossa orientadora Andrea, por toda paciência, compreensão e por nos guiar até a conclusão deste trabalho.

Agradeço aos meus colegas de sala, pela amizade construída, principalmente as minhas companheiras Quéren e Maria de Lourdes, pela dedicação a este trabalho e pela grande amizade que construímos.

Agradeço aos meus pais, Eliana e Reinaldo, meus irmãos Renan e Juliana por acreditarem em mim, por todos os conselhos e incentivo durante toda a caminhada.

Agradeço também ao meu namorado André, por me incentivar e me dar suporte em tantas etapas dessa longa jornada.

Agradeço a minha família e amigos por todo apoio e compreensão nos momentos em que estive ausente. Obrigada a todos pela torcida.

(Jéssica Godoi)

Agradeço a Deus, minha família e amigos pela força e incentivo para a realização do meu curso, em especial a minha irmã Ana Claudia que me deu todo apoio e me ajudou em todos os sentidos, a Andrea nossa orientadora, os amigos de classe pela amizade e pela parceria de grupo de Jéssica e Quéren pela cumplicidade ao longo desses cinco anos.

(Maria de Lourdes)

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças para continuar em todos os momentos que pensei em desistir, a meus pais e irmãos que me incentivaram e me apoiaram durante toda a jornada, a minha filha e minha sobrinha que são a maior razão de seguir até o fim, as meninas do meu grupo pela dedicação e comprometimento, a orientadora por nos ajudar a fazer esse sonho acontecer, a banca examinadora por nos avaliar e nos aprovar.

(Quéren Guimarães)

“O importante não é o quão rápido eu vou chegar lá, nem o que me espera do outro lado, mas sim a escalada”

(Miley Cyrus)

RESUMO

A resistência multibacteriana é um problema grave da atualidade. Há diversos microrganismos isolados que apresentam resistência a um ou mais antimicrobianos conhecidos. Esses microrganismos se multiplicam e se espalham a uma velocidade considerável, causando especulações a respeito da terapia antimicrobiana. O presente trabalho configura uma revisão da literatura, tendo como objetivo principal descrever a prevalência de infecções por bactérias multirresistentes no âmbito hospitalar e a participação do farmacêutico no uso racional de antimicrobianos. Foram estabelecidos critérios para a seleção dos estudos de interesse. Os estudos foram selecionados, com base em artigos que retratassem o panorama da resistência bacteriana no contexto hospitalar, delimitando o impacto do emprego de programas de manejo dos antimicrobianos na terapia, com ajustes de doses e auditorias realizadas com equipes multidisciplinares, apontando a importância da atuação do profissional farmacêutico. A implementação de programas de intervenção antimicrobiana com a participação de profissionais farmacêuticos tem se mostrado uma eficiente estratégia para a otimização do uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar, essa estratégia quando adotada, garante um uso mais racional dos medicamentos, o que contribui significativamente para a redução da taxa de mortalidade por infecções bacterianas, a redução no tempo de terapia, diminuindo também a susceptibilidade à resistência multibacteriana.

Palavras-chave: Resistência. Bacteriana. Antibióticos.

ABSTRAT

Multibacterial resistance is a serious problem today. There are several isolated microorganisms that show resistance to one or more known antimicrobials. These microorganisms multiply and spread at considerable speed, causing speculation about antimicrobial therapy. The present work is an integrative literature review, with the main objective of describing the prevalence of infections by multi-resistant bacteria in the hospital environment and the participation of the pharmacist in the rational use of antimicrobials. Criteria were established for the selection of studies of interest. The studies were selected, based on articles that portrayed the panorama of bacterial resistance in the hospital context, delimiting the impact of the use of antimicrobial management programs in therapy, with dose adjustments and audits carried out with multidisciplinary teams, pointing out the importance of the performance pharmaceutical professional. The implementation of antimicrobial intervention programs with the participation of pharmaceutical professionals has been shown to be an efficient strategy for optimizing the use of antimicrobials in the hospital environment, this strategy, when adopted, guarantees a more rational use of medicines, which significantly contributes to the reduction of the mortality rate due to bacterial infections, the reduction in the time of therapy, also decreasing the susceptibility to multibacterial resistance.

Keywords: Resistance. Bacterial. Antibiotics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de ação dos antimicrobianos	16
Figura 2 - Imagem usada no projeto	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Quatro gerações de cefalosporinas.....	14
Quadro 2 - Estratégias de busca.....	22
Quadro 3 - Cinco recomendações farmacêuticas mais frequentes por período	24
Quadro 4 - Recomendações farmacêuticas por categoria profissional (Enfermagem)	24
Quadro 5 - Recomendações farmacêuticas por categoria profissional (Farmácia)	24
Quadro 6 - Recomendações farmacêuticas por categoria profissional (Medicina).....	25
Quadro 7 - Resultados obtidos com a implementação de acompanhamento farmacêutico	26
Quadro 8 - Recomendações dos farmacêuticos e porcentagem de aceitação pelos médicos no pós-implementação.....	27
Quadro 9 - Lista de antibióticos restritos durante os períodos de intervenção	33

LISTA DE SIGLAS

ABI	Infecção por <i>Acinetobacter baumannii</i>
AMR	Resistência antimicrobiana
ASP	Programa de Administração de Antimicrobianos
CA	Infecções adquiridas na comunidade
CDC	Centros para Controle e Prevenção de Doenças
CDI	Infecção por <i>Clostridium difficile</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CPA	Comissão Permanente de Avaliação
EA	Eventos adversos
ESBL	Beta-lactamases de espectro estendido
HCA	Infecções associadas aos cuidados de saúde
IRA	Insuficiência Renal aguda
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
MDR	Resistência a múltiplas drogas
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAC	Pneumonia viral adquirida na comunidade
PD	Parâmetros Farmacodinâmicos
PK	Parâmetros Farmacocinéticos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCM	Vancomicina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Antibióticos e classes farmacológicas	12
1.1.1	Atuação dos antibióticos na parede celular	13
1.1.2	Síntese protéica (RNA)	15
1.1.3	Função e estrutura (DNA)	15
1.1.4	Síntese das purinas e ácido fólico	16
1.2	O uso racional de antimicrobianos e o programa <i>Stewardship</i>	17
1.3	Atuação do farmacêutico	17
2	OBJETIVOS	19
2.1	Geral	19
2.2	Específicos	19
3	MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1	Desenho do estudo	20
3.2	Critérios de Inclusão e Exclusão	20
3.3	Estratégia de busca	21
4	DESENVOLVIMENTO	23
4.1	Atividade do farmacêutico no uso racional de antibióticos	23
4.2	Resistência bacteriana no ambiente hospitalar	28
4.3	Programa de Gestão Antimicrobiana (<i>Antimicrobial Stewardship Program, ASP</i>)	32
4.4	Projeto Farmacêutico VI (Estudos de casos sobre medicamentos) – Farmácia – Turma X	35
5	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 Antibióticos e classes farmacológicas

Os antibacterianos são substâncias naturais, sintéticas ou semissintéticas que agem contra as infecções bacterianas. (TAVARES, 2014)

Na prática clínica o uso de antibióticos tem duas finalidades: profilática e terapêutica e as características do paciente, os agentes etiológicos e as propriedades desses medicamentos são os fatores que influenciam na sua escolha (ANVISA, 2007).

São compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano, preservando a microbiota natural do indivíduo (GUIMARÃES *et al.*, 2020).

Os antibióticos de origem natural e seus derivados semissintéticos compreendem a maioria em uso clínico e podem ser classificados em β -lactâmicos ((penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, oxapeninas e monobactamas), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídicos cíclicos (glicopeptídeos, lipodepsipeptídeos), estreptograminas, entre outros (lincosamidas, cloranfenicol, rifamicinas, etc)). Os antibióticos de origem sintética são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas (GUIMARÃES *et al.*, 2020).

São diferentes os mecanismos de ação das diversas classes dos antibióticos, sendo: inibição da síntese da parede celular; inibição da síntese proteica; inibição do ácido fólico; alteração da permeabilidade da membrana celular e síntese de ácidos nucleicos (GUIMARÃES *et al.*, 2020).

O termo antibióticos passou a ser utilizado de forma ampla pela sociedade para se referir de forma geral aos antibacterianos, por isso foi adotado no trabalho. Fonte: (Autores, 2020)

No entanto, a potência dos antibióticos está ameaçada, devido a um aumento de casos, não só de resistência a um fármaco, mas a muitos deles. A palavra *superbug* tem sido comumente usada para descrever organismos, que surgem em uma velocidade alarmante, multirresistentes à maior parte ou a todos os

antibióticos clínicos em uso, e com isso ameaça à saúde pública se torna eminente nesse contexto (BRITO, 2012).

O tema uso racional de medicamentos tem sido abordado continuamente nos últimos tempos, pois as morbidades aumentaram de forma alarmante, inclusive devido ao uso inadequado dos antibióticos, levando à necessidade de outras terapias e encarecendo os custos do tratamento. Isso causa um impacto negativo não só para aqueles que o recebem, mas também no ecossistema ao selecionar patógenos multirresistentes (INSTITUTO BRASILEIRO PARA SEGURANÇA DO PACIENTE IBSP, 2017).

Esses acontecimentos demonstram a necessidade de intervenções que contribuam para o uso racional de medicamentos, utilizando-se o antimicrobiano certo, na dose certa, na hora certa e na duração certa (IBSP, 2017).

1.1.1 Atuação dos antibióticos na parede celular

- Glicopeptídeos: Vancomicina, não apresenta atuação sobre bactérias Gram-negativas, microbactérias e fungos, atuando somente sobre Gram-positivos (ANVISA, 2020).

- Teicoplaninas: São amplamente utilizadas para o tratamento de infecções por germes Gram-positivos, quimicamente similar à vancomicina, mas apresentam maior lipossolubilidade que resulta em excelente penetração tecidual e meia vida prolongada, entretanto, tem pouca penetração na barreira líquórica (ANVISA, 2020).

- Penicilinas: A estrutura básica das penicilinas consiste em um anel de tiazolúrico (A) ligado a um anel β -lactâmico (B), ao qual se fixa uma cadeia lateral (R). O próprio núcleo da penicilina constitui o principal requisito estrutural para a atividade biológica, portanto, qualquer alteração química ou transformação metabólica nessa parte da molécula leva à perda de toda a atividade antibacteriana (ANVISA, 2020).

- Cefalosporinas: São um grupo de antibióticos betalactâmicos que assemelham-se quimicamente às penicilinas. Todas as cefalosporinas em uso clínico são derivados semissintéticos do 7-ACA (ácido 7-aminocefalosporânico),

obtido inicialmente de um antibiótico natural, a cefalosporina C, oriunda de um fungo (ANVISA, 2020). O Quadro 1 apresenta as quatro gerações de cefalosporinas.

Quadro 1 - Quatro gerações de cefalosporinas

1º Geração	2º Geração	3º Geração	4º Geração
Cefazolina	Cefuroxima	Ceftriaxona	Cefepima
Cefalexina	Cefaclor	Cefotaxima	Cefpiroma
Cefatolina	Cefoxitina	Ceftazimida	

Fonte: (ANVISA, 2020).

- As cefalosporinas de primeira geração são consideradas fármacos de menor atividade que as penicilinas, porém apresentam boa atividade frente a bactérias Gram-positivas. Também podem ser utilizadas para tratamento de infecções por *S. aureus* e por *Streptococcus spp* quando as penicilinas precisam ser evitadas (GUIMARÃES *et al.*, 2020).

- As cefalosporinas de segunda geração são fármacos que, em geral, apresentam atividade variada frente a bactérias Gram-positivas, porém atividade superior frente a bactérias Gram-negativas (GUIMARÃES *et al.*, 2020).

- A terceira e a quarta geração das cefalosporinas são representadas por fármacos da classe das oximinocefalosporinas. Essa classe de fármacos representa um considerável incremento na potência e no espectro de ação, particularmente frente a bactérias Gram-negativas (GUIMARÃES *et al.*, 2020).

- Carbapênemicos: Imipenem, meropenem e ertapenem, apresentam amplo espectro de ação para uso em infecções sistêmicas e são estáveis a maioria das β -lactamases. Em relação a atividade antimicrobiana, o meropenem é um pouco mais ativo contra as bactérias Gram-negativas, ao passo que o imipenem apresenta atividade um pouco superior contra Gram-positivos. O ertapenem não possui atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (ANVISA, 2020).

- Polipeptídeos (Polimixinas): São antibióticos com mecanismo de ação distinto dos demais utilizados atualmente. As polimixinas interagem com a molécula de polissacarídeo da membrana externa das bactérias Gram-negativas, retirando cálcio e magnésio, necessários para a estabilidade da molécula de polissacarídeo.

Esse processo é independente da entrada do antimicrobiano na célula bacteriana e resulta em aumento de permeabilidade da membrana com rápida perda de conteúdo celular e morte da bactéria. Dessa forma, a possibilidade de resistência cruzada com outros antibióticos é muito remota, permitindo que as polimixinas sejam ativas contra muitas espécies de bactérias multirresistentes. Há duas polimixinas disponíveis comercialmente, colistina (polimixina E) e polimixina B (ANVISA, 2020).

A polimixina E (colistina) é encontrada comercialmente como sulfato, usada topicamente para descontaminação intestinal, e como colestimetato de sódio (CMS) para uso parenteral (intravenoso, intramuscular, intratecal e inalatório). A polimixina B na forma de sulfato é utilizada topicamente (pele, ouvidos e olhos) e por via parenteral (intravenosa e intratecal) (MENDES *et al.*, 2020).

- Daptomicinas: Antibiótico lipopeptídico cíclico, obtido da fermentação do *Streptomyces pristinaspiralis*, recentemente aprovado para uso clínico nos Estados Unidos e Brasil (ANVISA, 2020).

1.1.2 Síntese protéica (RNA)

- Aminoglicosídeos: A estreptomicina foi o primeiro aminoglicosídeo obtido a partir do fungo *Streptomyces griseus*. As principais drogas utilizadas atualmente em nosso meio, além da estreptomicina, são: gentamicina, tobramicina, amicacina, paramomicina e espectinomicina, que se ligam à fração 30S dos ribossomos inibindo a síntese proteica ou produzindo proteínas defeituosas (ANVISA, 2020).

- Macrolídeos: São um grupo de antimicrobianos quimicamente constituídos por um anel macrocíclico de lactona, ao qual ligam-se um ou mais açúcares. Pertencem a este grupo azitromicina, claritromicina, eritromicina e espiramicina. O espectro de ação deste grupo é semelhante, diferindo apenas na potência contra alguns microrganismos (ANVISA, 2020).

1.1.3 Função e estrutura (DNA)

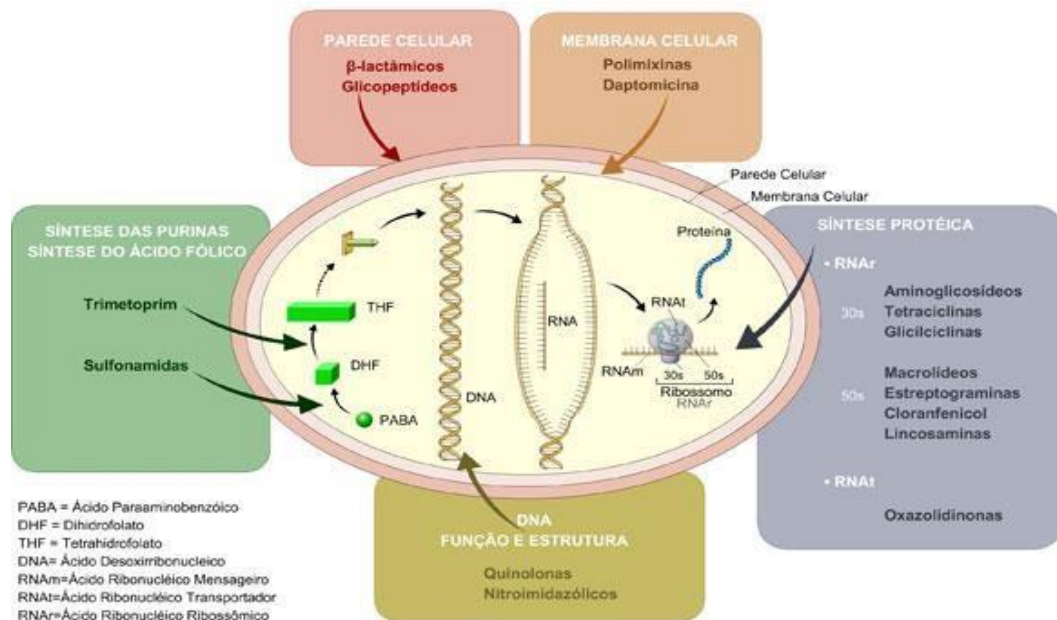
- Quinolonas: As primeiras quinolonas foram utilizadas com a introdução do ácido nalidíxico na prática clínica. Com o acréscimo de um átomo de flúor na

posição 6 do anel quinolônico, surgiram as fluorquinolonas (principal representante: ciprofloxacina), com aumento do espectro para os bacilos Gram-negativos e boa atividade contra alguns cocos Gram-positivos (ANVISA, 2020).

1.1.4 Síntese das purinas e ácido fólico

- Sulfonamidas: Apresentam efeito bacteriostático e inibem o metabolismo do ácido fólico por mecanismo competitivo. As células humanas conseguem aproveitar o folato exógeno para o metabolismo, enquanto as bactérias dependem da produção endógena (ANVISA, 2020).
- Sulfametoxazol: Comumente empregado em associação com o trimetoprim, uma diamino-pirimidina, associação mais conhecida como cotrimoxazol. O efeito das duas drogas é sinérgico, pois atuam em passos diferentes da síntese do ácido tetra-hidrofólico (folínico), necessária para a síntese dos ácidos nucléicos. O sulfametoxazol inibe um passo intermediário da reação e o trimetoprim a formação do metabólito ativo do ácido tetra-hidrofólico no final do processo (ANVISA, 2020).

Figura 1 - Mecanismo de ação dos antimicrobianos



Fonte: (ANVISA, 2007)

1.2 O uso racional de antimicrobianos e o Programa *Stewardship*

A resistência microbiana pode ser considerada um fenômeno ecológico que ocorre como resposta da bactéria frente ao amplo uso de antibióticos e sua presença no meio ambiente. As bactérias multiplicam-se rapidamente, sofrem mutação e podem trocar material genético entre linhagens de mesma espécie ou de espécies diferentes. São consideradas microrganismos de alta capacidade de adaptação a diversos fatores, como a exposição a agentes químicos potentes (ANVISA, 2020).

Os principais mecanismos de ação de resistência aos antibióticos são: alteração da permeabilidade da membrana, produção de enzimas que destroem os antibióticos e alteração no local de ação dos antibióticos (ANVISA, 2020).

O Programa *Stewardship* foi elaborado como um Programa de Gerenciamento para o uso racional de antimicrobianos, e tem sido identificado como uma estratégia útil para melhorar os resultados assistenciais, vinculados ao uso desses agentes, de uma maneira segura e custo-efetiva, reduzindo o desenvolvimento da resistência antimicrobiana (ANVISA, 2020).

Este programa apresenta como vantagens a garantia do efeito farmacoterapêutico máximo; redução da ocorrência de eventos adversos (EA) nos pacientes; prevenção de seleção e a disseminação de microrganismos resistentes e diminuição de custos da assistência (ANVISA, 2020).

As intervenções do programa podem ser entendidas como uma abordagem multifacetada que inclui políticas, diretrizes, vigilância da prevalência e dos padrões de resistência e do consumo de antimicrobianos, além de educação, avaliação e auditoria de seu uso (ANVISA, 2020).

1.3 Atuação do farmacêutico

Diante deste cenário o farmacêutico exerce um papel fundamental na prevenção do uso inadequado dos antimicrobianos tanto nas farmácias e drogarias quanto na rede de saúde pública, privada e hospitais. Para que as ações de prevenção às resistências bacterianas sejam eficazes é indispensável a interação de todos os membros e de todos os profissionais de saúde com o objetivo principal de prevenir a propagação do patógeno resistente (FRANCO *et al.*, 2020).

O farmacêutico junto com os demais profissionais de saúde tem a capacidade de desenvolver medidas preventivas às resistências microbianas, promovendo assistência farmacêutica e atuando na CCIH (Comissão de Controle de Infecção Hospitalar), colaborando na interrupção da disseminação dos patógenos multirresistentes e atuando junto à população em farmácias e drogarias (FRANCO *et al.*, 2020).

O tratamento com antibiótico tem a contribuição do farmacêutico orientando as tomadas e a não interrupção do tratamento, e verificando possíveis interações com outros medicamentos que o paciente utilize. Isso faz toda a diferença para a boa condução do tratamento (FRANCO *et al.*, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever a prevalência de infecções por bactérias multirresistentes no ambiente hospitalar e a participação do farmacêutico no uso racional de antimicrobianos.

2.2 Específicos

Realizar uma revisão de literatura sobre a resistência microbiana no âmbito hospitalar e na saúde pública em geral e a contribuição do farmacêutico nesse contexto.

Descrever quais ações estão sendo propostas para a melhoria dessa situação, nesse momento crítico de multirresistência bacteriana.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, tendo como finalidade reunir e sintetizar resultados de pesquisa sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente, fornecendo informações amplas sobre um assunto, constituindo, assim, um corpo de conhecimento e proporcionando compreensão mais completa do tema de interesse.

Desde 1980, a revisão de literatura é considerada como método de pesquisa (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998), sendo uma abordagem metodológica permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão dos artigos na pesquisa foram:

- Artigos científicos que retratem o panorama da resistência bacteriana no contexto hospitalar e de saúde pública;
- Artigos científicos que retratem o Programa *Stewardship* no contexto hospitalar, sua implantação e resultados;
- Artigos científicos que descrevam as atividades e atuação do farmacêutico no uso racional de antibióticos no contexto hospitalar;
- Artigos científicos na língua portuguesa, inglesa ou espanhola;
- Artigos científicos com desenho de estudo observacionais, de intervenção ou relatos de casos.

Os critérios de exclusão dos artigos na pesquisa foram:

- Artigos científicos que não possuem texto completo disponível para leitura;

- Artigos científicos que sejam provenientes de revisão de literatura e resumos de congressos (*Abstracts*).

3.3 Estratégia de busca

A construção da estratégia de busca levou em consideração o acrônimo PICO, conforme mostrado a seguir:

P (paciente): pacientes portadores de infecções bacterianas multirresistentes.

I (intervenção): Programa *Stewardship*.

C (comparador): sem comparador.

O (*outcomes* ou desfechos): mortalidade global e específica relacionada a bactérias resistentes; duração da hospitalização; melhora clínica/cura e readmissão relacionada a diagnósticos infecciosos; reações adversas aos antibióticos e custos da assistência.

As buscas por estudos científicos foram realizadas nas bases de dados Medline/Pubmed (via vocabulário controlado MeSH - do inglês *Medical Subject Headings*) e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), de acordo com as especificidades de cada uma.

As buscas foram realizadas no dia 27 de setembro de 2020.

A seleção dos estudos foi realizada por três revisores de maneira independente (JGO; MLOS; QHGO). As discordâncias foram resolvidas entre os revisores por consenso juntamente com a revisora AQU.

A seguir, o Quadro 2 mostra um detalhamento das estratégias e estudos encontrados e selecionados.

Quadro 2 - Estratégias de busca

Base de dados	Estratégias de busca	Resultado inicial	Resultado final
Medline/PubMed	("Infections"[Mesh] OR ("infections"[MeSH Terms] OR "infections"[All Fields]) OR "Infection and Infestation"[All Fields] OR "Infestation and Infection"[All Fields] OR "Bacteria"[Mesh] OR ("microbiology"[Subheading] OR "microbiology"[All Fields] OR "bacteria"[All Fields] OR "bacteria"[MeSH Terms]) OR "multi-resistant bacteria"[All Fields]) AND "Stewardship Program"[All Fields] Filters applied: Free full text, English, Portuguese, Spanish.	236 Artigos	06
Lilacs	infecções [Descritor de assunto] and bactérias [Descritor de assunto]	28 artigos	01

Fonte: (Autores, 2020)

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Atividade do farmacêutico no uso racional de antibióticos

Artigo: Recomendações farmacêuticas em unidade de terapia intensiva: três anos de atividades clínicas (FIDELES *et al.* (2015)).

Fideles *et al.* (2015) realizaram um experimento descritivo, transversal e exploratório no Hospital Universitário Walter Cantídio, em Fortaleza, Ceará. A UTI atende pacientes complexos com problemas de rim, fígado e transplantados de medula óssea. O estudo relaciona às atividades clínicas de rotina de um farmacêutico residente para se verificar como o profissional pode contribuir com os cuidados de pacientes gravemente enfermos, juntamente com uma equipe multidisciplinar, na prevenção de eventos adversos que ocorrem em decorrência da administração de várias drogas principalmente os antimicrobianos. Fideles *et al.* (2015) mencionaram que os membros da Sociedade de Medicina Intensiva apoiaram a inclusão dos farmacêuticos em equipe multiprofissional, e que eles sejam dedicados e exclusivos ao acompanhamento farmacoterapêutico, em função da gravidade dos casos. Citam também que o farmacêutico colabora com a equipe avaliando a eficácia dos medicamentos prescritos e com a segurança dos pacientes, podendo intervir na terapia medicamentosa e assim, identificar possíveis problemas relacionados a conduta médica na prescrição. Além disso, foram implementados treinamentos para todos os profissionais em cuidados voltados para o paciente.

Fideles *et al.* (2015) descrevem a distribuição das cinco recomendações farmacêuticas mais frequentes realizadas na UTI, de junho 2010 a maio de 2013, apresentadas nos quadros a seguir.

Os autores concluem que os farmacêuticos evoluíram para maior colaboração e atuação clínica, dedicando-se menos em relação aos aspectos logísticos de provisão de medicamentos. Os antimicrobianos se destacaram entre os mais recomendados para uso, reforçando a necessidade de participação do farmacêutico que caminha para novas diretrizes de tratamento e cuidado em relação ao uso racional de medicamentos.

Quadro 3 - Cinco recomendações farmacêuticas mais frequentes por período.

1º período (15,1%)	2º período (18,8%)	3º período (24,5%)
Gestão de reações adversas a medicamentos	Gestão de interações medicamentosas	Gestão de diluições
Suprimento de medicamentos	Gerenciamento de reações adversas a medicamentos	Ajuste de dose
Gerenciamento de diluições	Gerenciamento de diluições	Descontinuação do tratamento
Adequação do protocolo antimicrobiano	Abastecimento de medicamentos	Gestão de interações medicamentosas
Substituição de tratamento	Ajuste de dose	Suprimento de medicamentos

Fonte: (FIDELES *et al.*, 2015)

Quadro 4 - Recomendações farmacêuticas por categoria profissional (Enfermagem)

ENFERMEIROS (5,9%)
Gestão da estabilidade do medicamento
Gestão da administração de medicamentos por meio de tubos
Gestão de interações alimentos - medicamentos
Gestão de reações adversas a medicamentos
Informações sobre a preparação do medicamento
Gestão de interações medicamentosas

Fonte: (FIDELES *et al.*, 2015)

Quadro 5 - Recomendações farmacêuticas por categoria profissional (Farmácia)

FARMACÊUTICOS (10,3%)
Suprimento de drogas
Gestão de reações adversas a medicamentos

Fonte: (FIDELES *et al.*, 2015)

Quadro 6 - Recomendações farmacêuticas por categoria profissional (Medicina)

MÉDICOS (83,8%)
Ajuste de dose
Gerenciamento de reações adversas a medicamentos
Gestão da duração da infusão de drogas
Descontinuação do tratamento
Adequação do protocolo antimicrobiano
Adequação da forma farmacêutica

Fonte: (FIDELES *et al.*, 2015)

Artigo: Programa de administração de antimicrobianos liderado por farmacêuticos em um ambiente de atendimento de urgência (FAY *et al.* (2019).

Fay *et al.* (2019) elaboraram um estudo retrospectivo em centros de atendimento de urgência afiliados ao Hospital Mercy Health Saint Mary em Minneapolis, Estados Unidos da América. O estudo foi dividido em dois períodos de comparação: a fase antes de implementação do Programa de Administração de Antimicrobianos (ASP) em 2014 e a fase após implementação em 2016.

O objetivo do estudo foi avaliar o impacto de um ASP liderado por farmacêutico no ambiente de atendimento de urgência.

Todos os resultados preliminares e finalizados de microbiologia foram analisados pela equipe de farmácia, durante a semana, através de um relatório que também foi compartilhado com os dois centros de atendimento.

Os resultados foram cultura de ferida, urina, fezes, sangue e sorologias de Hepatite B e C, HIV e vírus herpes, também os resultados de sífilis, clamídia e gonorréia. Os pacientes foram contatados para avaliação, acompanhamento e intervenção se necessário, após os farmacêuticos revisarem os resultados com base no diagnóstico e prescrição de antibióticos pelo protocolo da Comissão Permanente de Avaliação (CPA).

Em um ano, os farmacêuticos revisaram os resultados de 1.461 exames positivos de cultura para adequação antimicrobiana, realizaram intervenções de acompanhamento em 22% do total, e novas prescrições de antibióticos em 33% dos casos.

A CPA autoriza a presença de estudantes de farmácia que estejam cursando o quarto ano de graduação e o primeiro ano de pós graduação, sendo acompanhados por um preceptor.

Houve melhora significativa durante o período pós-ASP (53,3%) em comparação com o período pré-ASP (41,3%), respectivamente.

Fay *et al.* (2019) demonstraram os resultados obtidos com a implementação de acompanhamento farmacêutico, no quadro a seguir (Quadro 7).

Quadro 7 - Resultados obtidos com a implementação de acompanhamento farmacêutico.

Procedimentos	Período pré - ASP	Período pós - ASP
Prescrição de antimicrobianos	53,3%	41,3%
Cultura de urina	58%	43%
Cultura de Feridas	38%	44%
Acompanhamento dos pacientes	18%	11%

Fonte: (FAY *et al.*, 2019)

Os autores concluíram que a implementação de um ASP no ambiente de atendimento de urgência, liderado por farmacêutico, com acompanhamento de cultura e dos pacientes após alta é de suma importância para uma melhor prescrição de antimicrobianos, tendo em vista o problema da resistência microbiana em todo o mundo.

Artigo: Feedback de ajuste de dose gerenciado por farmacêutico usando monitoramento terapêutico da vancomicina para pacientes com resistência à meticilina com infecções por *Staphylococcus aureus*: Experiência em uma única instituição (HIRANO *et al.*, (2016).

A vancomicina é um glicopeptídeo eficaz contra o *S. aureus*, mas em altas concentrações pode apresentar lesão renal aguda, que é um efeito colateral

grave que deve ser monitorado, com ajuste de dose e acompanhamento farmacoterapêutico por equipe multidisciplinar. Hirano *et al*

Hirano *et al.*, (2016) descreveram que uma auditoria prospectiva da vancomicina foi colocada em prática por farmacêuticos, com ajuste de dose e recomendações fornecidas para pacientes individuais com infecções por *S. aureus* resistente à metilina.

Um programa de gerenciamento de antimicrobianos foi proposto para desenvolver e garantir o uso adequado de antibióticos e prevenir bactérias multirresistentes (HIRANO *et al.*, 2016).

Assim, foi conduzido um estudo pré e pós implementação de um ASP liderado por farmacêuticos, para alcançar as concentrações mínimas de vancomicina e acompanhar o impacto do programa em pacientes portadores de infecções por MRSA. Este estudo foi realizado no Hospital Central da Prefeitura de Aomori, um hospital com 695 leitos na cidade do Japão (HIRANO *et al.*, 2016).

Essa implementação permitiu a unificação de uma equipe de multiprofissionais buscando a melhoria de atendimento e dose correta para combater a MRSA que atinge a população suscetível ao *S. aureus*.

Hirano *et al.* (2016) demonstraram a seguir a porcentagem de aceitação pelos médicos no pós-implementação do ASP pelos farmacêuticos (Quadro 8).

Quadro 8 - Recomendações dos farmacêuticos e porcentagem de aceitação pelos médicos no pós-implementação

Recomendação do Farmacêutico	Nº casos (%)	Aceitação (%)
Continuação da dose inicial da terapia com vancomicina	18 (35%)	-
Aumentar dose devido intervalo subterapêutico	10 (20%)	07 (70%)
Diminuir dose devido faixa supratrapêutica	18 (35%)	17 (94%)
Antibióticos anti-MRSA alternativos devido falta de eficácia	05 (10%)	05 (100%)

Fonte: (HIRANO *et al.*, 2016).

No Japão, os farmacêuticos não tem permissão para prescrever medicamentos para pacientes e solicitar exames laboratoriais, por isso é importante um feedback e auditorias, para uma possível melhora de resistência da vancomicina

com o acompanhamento farmacoterapêutico. Uma diferença significativa foi observada em pacientes com concentrações mínimas de vancomicina, dentro do intervalo subterapêutico (<10 mg / mL) entre pré e pós-implementação (HIRANO *et al.*, 2016).

Os autores concluíram que as recomendações dos farmacêuticos pela ASP atingiram maior número de concentrações mínimas da vancomicina e foram bem aceitas pelos médicos, mas ressalta que outras investigações e estudos devem ser realizados para analisar o impacto do ASP na terapia com a vancomicina, contribuindo para a diminuição da resistência bacteriana em todo o mundo (HIRANO *et al.*, 2016).

4.2 Resistência bacteriana no ambiente hospitalar

Artigo: *Klebsiella pneumoniae* como patógeno hospitalar: epidemiologia e resistência (TORO; CORREA, 2010).

Klebsiella pneumoniae é uma bactéria bacilo Gram-negativo, anaeróbica facultativa, imóvel e geralmente encapsulada, amplamente difundida no ambiente, e presente de uma forma especial nas superfícies das mucosas de mamíferos; em humanos coloniza a nasofaringe e o trato gastrointestinal (TORO; CORREA, 2010).

Os microrganismos mais frequentes isolados de pacientes com infecções hospitalares são *S. aureus* e *Escherichia coli*, porém, a KPC ganhou destaque nos últimos anos devido ao seu grande aumento como agente causador de infecções (TORO; CORREA, 2010).

Isolados obtidos em 13 hospitais de Medellín, na Colômbia, durante os anos de 2007 e 2008, apresentaram a KPC como o terceiro microrganismo isolado em serviços hospitalares, o que explica 8% do total de isolados distribuídos da seguinte forma: 43,2% na urina, 12,3% no sangue, 11,4% em amostras respiratórias e 7,9% em secreções diversas. Uma característica importantíssima da KPC é sua alta resistência aos antibióticos beta-lactâmicos, principalmente por produzirem beta-lactamases, enzimas que hidrolisam essas drogas, sendo as de maior prevalência as beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases. O importante desta resistência está no fato de que os beta-lactâmicos são os mais prescritos no mundo, constituindo 50% do consumo global desse tipo de medicamento. Sua alta

frequência de colonização hospitalar está associada ao uso de antibióticos de amplo espectro já logo de início, em vez de se utilizar outros antibióticos de menor espectro de ação. Outra característica é que a KPC se adapta ao ambiente hospitalar e sobrevive muito tempo nas mãos dos profissionais de saúde, o que facilita sua transmissão entre as pessoas, bem como entre diferentes locais dentro do mesmo hospital ou até mesmo entre cidades e países. Os pacientes mais suscetíveis são aqueles hospitalizados em UTI, neonatos, imunocomprometidos e aqueles com doenças ou condições debilitantes (TORO; CORREA, 2010).

No início dos anos 80 surgiu a primeira bactéria resistente a antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas de primeira geração) devido a ação das beta-lactamases, razão pela qual a indústria farmacêutica foi forçada a desenvolver novos antibióticos com um maior espectro de ação. Em 1983 na Alemanha, a primeira beta-lactamase de amplo espectro se mostrou resistente a cefalosporinas de terceira geração, portanto, as enzimas que anteriormente tinham atividade contra penicilinas e cefalosporinas de primeira geração, poucos anos mais tarde também adquiriram resistência contra cefalosporinas de terceira geração, surgindo a enzima ESBL. Tanto a atividade da ESBL quanto das carbapenemases estão associadas a mutações pontuais do microrganismo, sendo devidas ao uso massivo de antibióticos nos hospitais, principalmente em UTI (TORO; CORREA, 2010).

Em 1996 se isolou a primeira bactéria produtora da enzima KPC, chamada KPC-1; essas enzimas foram isoladas até 2001, quando surtos de enterobacteriaceae produtoras de KPC em hospitais começaram a se espalhar (TORO; CORREA, 2010).

Vários estudos têm mostrado que o início de uma antibioticoterapia empírica inadequada para bacteremia está associada a um mau prognóstico, sendo assim a detecção oportuna e correta essencial, tanto de ESBL, quanto de carbapenemases em isolados de KPC, não só para fazer um tratamento adequado, mas também para estabelecer imediatamente medidas de controle de infecção hospitalar, evitando a disseminação desse microrganismo e diminuindo a mortalidade. Assim, a terapia pode ser melhor orientada desde o início, diminuindo falhas terapêuticas e complicações clínicas de pessoas infectadas por esses tipos de microrganismos, mostrando a importância dos programas de controle e vigilância de infecção hospitalar. O uso adequado de antibióticos deve ser uma prioridade em hospitais e comunidades porque é uma maneira de preservar a utilidade desses

medicamentos como ferramentas indispensáveis para tratamento de infecções (TORO; CORREA, 2010).

Artigo: Epidemiologia da resistência antimicrobiana em infecções da corrente sanguínea (AKOVA, 2016).

A identificação precoce de microrganismos causadores de infecções graves é inexistente em muitas instituições de saúde, desta forma, antibióticos de amplo espectro são usados sem moderação. Essa prática, por sua vez, causou aumentos dramáticos na resistência emergente e, quando associada a uma prática inadequada de controle de infecção, as bactérias resistentes podem ser facilmente disseminadas para outros pacientes e para o meio ambiente (AKOVA, 2016).

A resistência a múltiplas drogas (MDR) de vários patógenos bacterianos atingiu um nível pandêmico durante as últimas duas décadas. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estima que milhões de pessoas são infectadas todos os anos com altas taxas de mortalidade (AKOVA, 2016).

Qualquer bactéria pode desenvolver resistência antimicrobiana, porém podem manter uma certa sensibilidade a algumas drogas mais potentes, permitindo o sucesso do tratamento. Um grupo selecionado de bactérias foi descrito pela sigla ESKAPE, bactérias que causam a maioria das infecções hospitalares, e o termo refere-se a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter*. Recentemente um novo termo denominado ESCAPE foi proposto, onde "C" se refere a *Clostridium difficile*, um patógeno hospitalar importante e "E" se refere a *Enterobacteriaceae*, cobrindo todas as bactérias entéricas Gram-negativas, incluindo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.* e *Enterobacter spp.* (AKOVA, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em seu relatório global sobre vigilância em AMR, declarou que a AMR em uma ampla gama de agentes infecciosos se tornou um sério problema de saúde pública e uma era pós- antibióticos é uma possibilidade real para o século XXI. Relatou também taxas muito altas de resistência tanto para infecções associadas aos cuidados de saúde (HCA) quanto para infecções adquiridas na comunidade (CA). Dados apontaram resistência à fluoroquinolona em *Escherichia coli*, à cefalosporina de 3ª geração (muito provavelmente devido a uma cefalosporinase de espectro estendido), à cefalosporina ou carbapenem de 3ª geração em *Klebsiella pneumoniae* e à meticilina em *Staphylococcus aureus*. Outras redes importantes de vigilância epidemiológica também documentaram que as

bactérias resistentes a antibióticos se tornaram muito mais prevalentes durante a última década. Alguns dos detalhes serão resumidos a seguir para alguns tipos de bactérias causadoras de bacteremia em diferentes ambientes de saúde (AKOVA, 2016).

O *Staphylococcus aureus* é a causa mais significativa de bacteremia e sua suscetibilidade reduzida aos glicopeptídeos surgiu durante as últimas duas décadas e pode ter implicações significativas para aqueles que recebem esses antibióticos (ou seja, vancomicina e teicoplanina). É o segundo patógeno mais comum causador de infecções, ficando atrás somente de *Escherichia coli* (AKOVA, 2016).

Clostridium difficile muito raramente causa bacteremia e geralmente constitui um dos microrganismos agressores de etiologia polimicrobiana em pacientes com bacteremia, no entanto, é uma das principais causas de diarreia associada a antibióticos e sua prevalência aumentou significativamente durante a última década (AKOVA, 2016).

Escherichia coli é um dos patógenos mais frequentes que causam bacteremia por infecções adquiridas na comunidade (CA), associadas aos cuidados de saúde (HCA), incluindo pacientes com câncer e neutropenia. A produção de uma ou mais β -lactamases de espectro estendido (ESBL) é o principal mecanismo de resistência a penicilinas e cefalosporinas de amplo espectro em patógenos entéricos Gram-negativos, como no caso da *Klebsiella pneumoniae* (AKOVA, 2016).

Pseudomonas aeruginosa possuem altas taxas de resistência a aminoglicosídeos, ceftazidima, quinolonas, piperacilina-tazobactam e carbapenêmicos. A resistência ao carbapenem é principalmente devida a deficiências de porina e raramente causada pela produção de carbapenemase. Um detalhado mecanismo de resistência aos antibióticos e sua epidemiologia em *Pseudomonas aeruginosa* foram recentemente revisados, assim como emergência de resistência à colistina em *Pseudomonas aeruginosa* também foi relatado em todo o mundo (AKOVA, 2016).

O aumento da resistência em um determinado ambiente leva ao uso de antimicrobianos de amplo espectro de forma empírica, por conta do medo que a demora do início da terapia possa resultar em maior mortalidade, especialmente em pacientes com doenças subjacentes graves e imunossuprimidos, colaborando então para o aumento de isolados resistentes. Ter conhecimento aprofundado sobre a epidemiologia local pode contribuir para a diminuição da resistência, tendo um papel significativo na criação de políticas eficazes de controle antimicrobiano (AKOVA, 2016).

4.3 Programa de Gestão Antimicrobiana (*Antimicrobial Stewardship Program, ASP*).

Artigo: Impacto de um programa de gerenciamento de antimicrobianos nas taxas de infecção por *Clostridium difficile* associadas à assistência médica em um hospital universitário comunitário (MOFFA *et al.*, 2018).

O objetivo principal foi avaliar o impacto da implementação do ASP na redução das taxas de CDI, em 1.000 pacientes/dia em adultos hospitalizados, comparando a incidência em dois períodos de tempo: pré-intervenção e pós-intervenção. O objetivo secundário foi determinar o impacto da implementação de ASP na utilização de antibióticos direcionados nos mesmos períodos (MOFFA *et al.*, 2018).

As altas taxas de CDI estão associadas a exposição previa a determinados antibióticos como ceftriaxona, clindamicina e fluoroquinolonas (GERDING, 2004, MUTO *et al.*, 2005, apud MOFFA *et al.*, 2018). Diversos ASP têm procurado reduzir a exposição a determinados antibióticos (MOFFA *et al.*, 2018).

O Programa utilizado neste estudo incluiu orientação ao prescritor, restrição de nível e dose das drogas, auditoria e feedback, determinando o uso de todos os agentes nível 1 (Quadro 9) a partir de aprovação prévia. Os médicos apresentam uma justificativa para o uso do agente restrito.

Quadro 9 - Lista de antibióticos restritos durante os períodos de intervenção.

Antibióticos de nível 1	Antibióticos de nível 2
Amicacina	Cefepime
Aztreonan	Ceftriaxona
Carbapenêmicos	Clindamicina
Ceftaroline	Fluoroquinolonas
Daptomicina	Piperaciclina-Tazobactan
Linezolida	Vancomicina (oral)
Polimixinas	
Tigeciclínas	

Fonte: (Adaptado de MOFFA *et al.*, 2018).

A implementação das intervenções reduziu significativamente a incidência de altas taxas de CDI, bem como ao uso de várias classes de antibióticos, associados a taxas mais altas de CDI (MOFFA *et al.*, 2018).

Essas intervenções não foram associadas a uma redução no grupo de antibióticos que continha cefepima e piperacilina-tazobactam. A explicação mais provável é que esses agentes foram comumente recomendados pelo ASP como alternativas aos carbapenêmicos e fluoroquinolonas. Apesar dessas recomendações,

não se observou um aumento no uso desse grupo. Destacando a importância de um ASP não apenas para reduzir certos antibióticos de alto risco, substituindo-os por outra classe, mas para reduzir a sua superutilização, fator que contribui para resistência multibacteriana a antibióticos (MOFFA *et al.*, 2018).

Este estudo descreve uma estrutura bem-sucedida para a implementação de um ASP em um hospital-escola de base comunitária. Como o estudo apresentado incorporou diferentes intervenções, não foi possível dizer qual apresentou maior impacto (MOFFA *et al.*, 2018).

Em conclusão, verificou-se que a implementação deste ASP foi associada a reduções significativas na incidência de CDI e suas altas taxas. A utilização de antibióticos também se reduziu significativamente (MOFFA *et al.*, 2018).

Artigo: Efeitos dos carbapenêmicos do Grupo 1 versus Grupo 2 na suscetibilidade de *Acinetobacter baumannii*: um estudo de intervenção antes e depois do manejo do uso de carbapenêmicos (YOON *et al.*, 2014).

Este estudo de intervenção foi realizado com o objetivo de avaliar o impacto de um programa de manejo do uso de carbapenem na susceptibilidade de infecção por *Acinetobacter baumannii* (ABI) aos carbapenêmicos do Grupo 2 (por exemplo imipenem, meropenem, panipenem e doripenem), que são ativos contra esse patógeno). Neste programa o uso de ertapenem em substituição de carbapenêmicos do Grupo 2 foi obrigatório para o tratamento de indicações apropriadas de infecção (YOON *et al.*, 2014).

Os microrganismos resistentes aos carbapenem têm se tornado uma grande preocupação por haver poucas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento, e suas infecções estão associadas a alta mortalidade, morbidade e custo. Os carbapenêmicos ainda são muito utilizados para tratar a *A. baumannii*, os isolados que permaneçam vulneráveis a esses medicamentos (YOON *et al.*, 2014).

O único representante dos carbapenêmicos do Grupo 1, ertapenem, apresenta atividade limitada contra *Pseudomonas aeruginosa* e *A. baumannii* sendo diferente dos carbapenêmicos do Grupo 2 que são eficazes contra esses patógenos (YOON *et al.*, 2014).

O uso sucessivo de ertapenem levou a questionamentos sobre a possibilidade de comprometer a vulnerabilidade de *A. baumannii* aos carbapenêmicos do Grupo 2 (GOFF; MANGINO, 2008, BEOVIĆ *et al.*, 2011, apud YOON *et al.*, 2014)

O estudo antes e depois da intervenção foi realizado em um hospital universitário de setembro de 2008 a fevereiro de 2013, sendo definidos três períodos de estudo: Fase I, pré-intervenção; Fase II, um período pós-intervenção no qual o uso de ertapenem foi obrigatório, mas o carbapenem não foi restrito; e Fase III, período

pós-intervenção durante o qual o uso de carbapenem do Grupo 2 foi restrito (YOON *et al.*, 2014).

Durante o período de estudo, observou-se que a intervenção contribuiu para a diminuição do consumo de carbapenêmicos do Grupo 2 e aumento do consumo de ertapenem. Em contraste com o uso de ertapenem, o uso de carbapenem do Grupo 2 durante o mês anterior teve significativa associação a um aumento na proporção de *A. baumannii* resistente a carbapenem (YOON *et al.*, 2014).

Concluindo que essa intervenção poderia ser utilizada como estratégia para controle de resistência da *A. baumannii* aos carbapenêmicos, pois o uso preferencial de ertapenem no caso de infecções que requerem tratamento com carbapenêmicos resultou na diminuição do uso de carbapenêmicos do Grupo 2, o que contribuiu positivamente para a vulnerabilidade de *A. baumannii* aos carbapenêmicos. Um programa de manejo do uso de carbapenem pode ser considerado como uma estratégia multifacetada para o sucesso no controle de infecção, devendo ser usada para evitar ABI em hospitais (YOON *et al.*, 2014).

4.4 Projeto Farmacêutico VI (Estudos de casos sobre medicamentos) – Farmácia – Turma X.

Projeto realizado no 2º semestre de 2020 na disciplina de Projeto Farmacêutico VI (Estudos de casos sobre medicamentos), ministrada pela Profª Dra. Maria Olívia Barbosa Zanetti e realizado pelas alunas Jéssica Godoi, Íris Fraioli, Maria de Lourdes e Quéren Guimarães.

O objetivo do projeto foi divulgar o mesmo nas redes sociais, Instagram e Facebook, do Centro Universitário Barão de Mauá, com o intuito de informar e conscientizar seus seguidores quanto a importância do uso adequado de antibióticos, no qual contou com a figura, texto e referência abaixo demonstrados.

Figura 2 – Imagem usada no projeto



Fonte: (Autores, 2020)

Se você já fez uso de antibióticos e parou o tratamento no primeiro sinal de melhora, e/ou não seguiu à risca as orientações do seu médico ou farmacêutico, preste atenção no texto a seguir:

A interrupção do tratamento ou o não cumprimento de horários pode trazer uma série de problemas para sua saúde e da população em geral, pois apesar dessa classe de medicamentos serem vendidas apenas com retenção de receita, o grande problema hoje em dia é a interrupção do tratamento e/ou o não cumprimento dos horários das tomadas. Diante desse uso inadequado, os microrganismos causadores da infecção vão criando resistência aos antibióticos, e as bactérias que sobrevivem aprendem a se defender da ação do medicamento, assim numa próxima infecção, as bactérias estarão preparadas, e o mesmo já não fará o efeito desejado, necessitando assim de um novo medicamento, geralmente mais potente, até que se esgotem as opções de tratamento, levando ao caos a saúde pública pelo surgimento de superbactérias.

Portanto se você está em tratamento com antibiótico, siga as recomendações do seu médico e/ou farmacêutico, tome a medicação por todo o tempo prescrito na receita, nos horários corretos e colabore com essa causa.

“Semana Mundial de Conscientização para o Uso Racional de Antibióticos”, de 13 a 19 de novembro.

5 CONCLUSÃO

Concluimos através da revisão de literatura, que algumas bactérias multirresistentes como o *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* entre outros, que são importantes organismos patogênicos e devem ser combatidos no ambiente hospitalar, e a participação do farmacêutico juntamente com a equipe multiprofissional foi fundamental para melhorar esse quadro.

A atuação do profissional farmacêutico em atividades que envolvem o uso racional de antimicrobianos no ambiente hospitalar é de grande importância, tanto para a saúde dos pacientes em individual, quanto para o sistema de saúde em geral, visto que a resistência bacteriana não é um problema apenas local, mas sim de ordem mundial.

Para que essa atuação atinja com maior êxito um resultado satisfatório, o uso de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos é essencial, pois ele aborda vários fatores considerados agravantes no aumento das bactérias multirresistentes, desde uma prescrição adequada até uma administração correta, destacando que a importância de um ASP não está apenas em reduzir certos antibióticos considerados de alto risco, substituindo-os por outra classe, mas reduzir também a sua utilização exagerada e muitas vezes sem necessidade, contribuindo assim para um melhor planejamento no uso racional dos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

- AKOVA, Murat. **Epidemiologia da resistência antimicrobiana em infecções da corrente sanguínea**. 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1159366>. Acesso em: 22 nov. 2020..
- BEOVIĆ, B. *et al.* Does Ertapenem Alter the Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Carbapenems? **Journal Of Chemotherapy**, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 216-220, ago. 2011. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/joc.2011.23.4.216>. Acesso em: 16 nov. 2020.
- BRITO, Monique Araujo de. Necessidade de novos antibióticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p. 247-249, ago. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/qbFCDmHFwGRJLQZ8Yz9HQSQ/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 16 nov. 2020.
- DELLIT, Timothy 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**, [s.l.], v. 44, n. 2, p. 159-177, 15 jan. 2007. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/44/2/159/328413>. Acesso em: 16 nov. 2020.
- FAY, Lauren N. *et al.* Programa de administração de antimicrobianos liderado por Farmacêuticos em um ambiente de atendimento de urgência. **Practice Research Report**, Minneapolis, v. 76, n. 3, p. 175-181, 01 fev. 2019.
- FIDELES, Giovanni Montini Andrade *et al.* Recomendações farmacêuticas em unidade de terapia intensiva: três anos de atividades clínicas. **Rev Bras Ter Intensiva**, Fortaleza, v. 27, n. 2, p. 149-154, 16 abr. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/JbLTzDNmSYJCvjWmsWZKJRc/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 01 fev. 2019.
- FRANCO, Jonatan Martins Pereira Lucena *et al.* Resistência bacteriana e o papel do farmacêutico frente ao uso irracional de Antimicrobianos: revisão integrativa. **E-Ciência**, Juazeiro do Norte, v.3, n. 2, p. 57-65, 27 set. 2020.
- GERDING, Dale N. Clindamycin, Cephalosporins, Fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 38, n. 5, p. 646-648, mar. 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/38/5/646/280098>. Acesso em: 16 nov. 2020.
- GOFF, Debra A.; MANGINO, Julie E. Ertapenem: no effect on aerobic gram-negative susceptibilities to imipenem. **Journal Of Infection**, [s.l.], v. 57, n. 2, p. 123-127, ago.

2008. Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(08\)00205-3/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(08)00205-3/fulltext). Acesso em: 16 nov. 2020.

GUIMARÃES, Denise Oliveira *et al.* Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**. São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/dhKT3h4ZxxvsQdkzyZ4VnpB/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 26 set. 2020.

HIRANO, Ryuichi *et al.* Feedback de ajuste de dose gerenciado por farmacêutico usando monitoramento de drogas terapêuticas de vancomicina foi útil para pacientes com resistência à metilina Infecções por Staphylococcus aureus: experiência em uma única instituição. **Dove Press Journal**, Aomori, v. 9, p. 243-252. 14 out. 2016. Disponível em: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=32972>. Acesso em: 26 set. 2020.

MENDES, Carlos Alberto Caldeira *et al.* Polimixinas - revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista Associação Médica Brasileira**, São José do Rio Preto, v. 55, n. 6, p. 1-8, 27 set. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/ZNvsbTFvfcgSYp854CKDVcL/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 26 set. 2020.

MOFFA, Matthew *et al.* Impact of an antimicrobial stewardship program on healthcare-associated Clostridium difficile rates at a community-based teaching hospital. **Journal Of Infection Prevention**, [s./], v. 19, n. 4, p. 191-194, 19 maio 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039912/#bibr8-1757177418767760>. Acesso em: 15 nov. 2020.

MUTO, Carlene A. *et al.* A Large Outbreak of Clostridium difficile-Associated Disease with an Unexpected Proportion of Deaths and Colectomies at a Teaching Hospital Following Increased Fluoroquinolone Use. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [s./], v. 26, n. 3, p. 273-280, mar. 2005. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/large-outbreak-of-clostridium-difficile-associated-disease-with-an-unexpected-proportion-of-deaths-and-colectomies-at-a-teaching-hospital-following-increased-fluoroquinolone-use/FEFCF2AD6286C2A73ECAF1B0DE345086>. Acesso em: 15 nov. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO PARA SEGURANÇA DO PACIENTE (IBSP). **Resistência bacteriana leva a grandes desafios para tratar pacientes em quadro infeccioso**. 2017. Disponível em: <https://www.segurancadopaciente.com.br/seguranca-e-gestao/resistencia-bacteriana-leva-a-grandes-desafios-para-tratar-pacientes-em-quadro-infeccioso>. Acesso em: 26 set. 2020.

TORO, Lina María Echeverri; CORREA, Juan Carlos Cataño. Klebsiella pneumoniae como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. **Latreia**, v. 23, n. 3, p. 240-249, 2010. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180518994006.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2020.

YOON, Young Kyung *et al.* Effects of Group 1 versus Group 2 Carbapenems on the Susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to Carbapenems: a before and after intervention study of carbapenem-use stewardship. **Plos One**, [s./], v. 9, n. 6, p. 99-101, 9 jun. 2014. Disponível em: doi.org/10.1371/journal.pone.0099101. Acesso em: 15 nov. 2020

TAVARES, Walter *et al.* **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.