

5.2 MANUSCRITO 2

CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS E AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA MICROBIANA: UMA SÉRIE HISTÓRICA DE 2019 A 2023.

O manuscrito será submetido à revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* e foi elaborada conforme as normas de submissão para autores, disponível em: https://academic.oup.com/jac/pages/General_Instructions.

- O espaçamento de 1,5 foi mantido apenas para apresentação da dissertação, para a submissão ao periódico será modificado para espaçamento duplo.

AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBACTERIANOS E RESISTÊNCIA MICROBIANA: UMA SÉRIE HISTÓRICA DE 2019 A 2023

Karla Neco Rodrigues¹, Gisele da Silveira Lemos²

1 Mestranda em Ciência da Saúde. Programa de Pós-graduação em Enfermagem e Saúde. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1038-4111>

2 Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8987-0245>

Autor correspondente: Karla Neco Rodrigues. Rua duque de Caxias, 146, Caixa D'água. Telefone: (73) 99937-9111. E-mail: karlaneco.farmacia@gmail.com

RESUMO

Objetivo: avaliar o consumo de antibacterianos e a resistência microbiana no período de 2019 a 2023. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, realizado em hospital público, localizado no sudoeste da Bahia. Na análise estatística avaliou-se o consumo de antibacterianos (ATB) através da Dose Diária Definida (DDD), e para avaliação da resistência microbiana considerou-se o teste Qui-quadrado de *Pearson* ou Exato de *Fisher*, sendo adotado um nível de significância de 5%. **Resultados:** Verificou-se um aumento no consumo de ATB no ano de 2020, sendo os principais agentes utilizados a polimixina (DDD: 2.834,93) e a ceftriaxona (DDD: 1.933,85). A categoria de vigilância da classificação AWARE foi a mais consumida (DDD: 25.211,18). Dentre as unidades de internamento, a unidade de terapia intensiva apresentou maior consumo, com perfil de uso para polimixina (DDD: 9.660,86) e meropenem (DDD: 4.068,19). Se tratando do perfil de resistência, verificou-se tendência ascendente a partir da pandemia para *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico e *Pseudomonas aeruginosa* para todos os agentes avaliados, além do surgimento de *Acinetobacter baumannii* resistente a polipeptídeo na era pós-pandemia. Quanto a *Klebsiella pneumoniae* resistente a polipeptídeo ocorreu uma ascensão durante a pandemia e declínio subsequente. No período pré e pós pandemia, observa-se a tendência ascendente para a disseminação de MRSA. Houve associação estatisticamente significativa entre a resistência microbiana e o período de ocorrência ($p < 0,001$). **Conclusão:** estudos dessa magnitude visam nortear as ações no controle de infecção hospitalar e minimizar a resistência microbiana e o consumo irracional de ATB.

Palavras-chave: Anti-Infeciosos. Resistência Microbiana a Medicamentos. Controle de Infecções.

ABSTRACT

Objective: to evaluate antibacterial drug consumption and microbial resistance from 2019 to 2023. **Methods:** This is a cross-sectional study carried out in a public hospital located in southwestern Bahia. In the statistical analysis, the consumption of antibiotics (ATB) was evaluated using the Defined Daily Dose (DDD), and for the evaluation of microbial resistance, Pearson's Chi-square test or Fisher's Exact test was considered, with a significance level of 5%. **Results:** There was an increase in ATB consumption in 2020, with the main agents used being polymyxin (DDD: 2,834.93) and ceftriaxone (DDD: 1,933.85). The surveillance category of the AWARE classification was the most consumed (DDD: 25,211.18). Among the inpatient units, the intensive care unit had the highest consumption, with a use profile for polymyxin (DDD: 9,660.86) and meropenem (DDD: 4,068.19). Regarding the resistance profile, an

upward trend was observed since the pandemic for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* for all agents evaluated, in addition to the emergence of polypeptide-resistant *Acinetobacter baumannii* in the post-pandemic era. Regarding polypeptide-resistant *Klebsiella pneumoniae*, there was an increase during the pandemic and subsequent decline. In the pre- and post-pandemic periods, an upward trend was observed for the spread of MRSA. There was a statistically significant association between microbial resistance and the period of occurrence ($p < 0.001$). Conclusion: Studies of this magnitude aim to guide actions in hospital infection control and minimize microbial resistance and the irrational consumption of ATB.

Keywords: Anti-infectives. Microbial Drug Resistance. Infection Control.

INTRODUÇÃO

Os antibacterianos (ATB) são utilizados para o tratamento de infecções (1), entretanto seu uso indiscriminado leva a condições graves de risco à vida, aumentando os custos em saúde, o aparecimento de reação adversa e eleva a chance de morbimortalidade(2,3), configurando-se como uma ameaça global(4). Estudo multicêntrico, aponta o aumento de 76% no consumo de ATB no período de 2000 a 2010, principalmente nos países de baixa e média renda.(5) Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a taxa de uso ATB em hospitais durante a pandemia da COVID-19, foi superior a incidência de notificações por coinfeções(6).

No cenário nacional, cerca de 70% dos ATB consumidos pertencem a categoria de acesso da classificação AWaRe e 29% e 0,12%, a categoria de vigilância e reserva, respectivamente(3). No ambiente hospitalar, a unidade de terapia intensiva (UTI), é considerada o epicentro do consumo de ATB(1), devido a criticidade dos pacientes e maior incidência de infecções nosocomiais, sendo os carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporina de terceira geração e os glicopeptídeos os agentes mais prescritos(4).

Assim, o uso irracional de ATB surge como um fator de risco que impulsiona a incidência de resistência microbiana (RM), uma vez que oferece cobertura microbiana inadequada, doses subótimas e diagnósticos imprecisos, favorecendo a seleção e disseminação de microrganismos multirresistentes (7). Estima-se que, em 2019, a carga global RM foi de 4,95 e 1,27 milhões de mortes associadas e atribuídas, respectivamente, com maior proporção em países de baixa renda (8). Em relatório que avaliou a RM em UTI adulto, no nordeste brasileiro, no ano de 2023, mostrou que 92,9% das infecções urinárias por *Acinetobacter baumannii* foram resistentes a carbapenêmicos (9).

A RM tem sido um dos maiores desafios enfrentados na saúde pública, uma vez que limita as opções terapêuticas disponíveis com grande impacto econômico e social(4,10). Em 2024, a OMS atualizou a lista de bactérias prioritárias que são consideradas uma ameaça global,

visando o desenvolvimento de novos fármacos, com destaque para *Klebsiela pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a carbapenêmicos, *Enterobacteriaceas* resistentes a cefalosporina de terceira geração e *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)(11).

Nesse contexto, para prevenir e controlar a disseminação de bactérias multirresistentes e maximizar o efeito terapêutico dos ATB, estratégias como implementação de programas de gerenciamento de antimicrobianos devem ser consideradas, devido a seu impacto clínico e econômico na diminuição do tempo de internação, custos com antibioticoterapia e redução na mortalidade hospitalar. Estudos dessa magnitude tem o intuito de direcionar políticas públicas, contribuir para a assertividade das prescrições médicas e implementação de protocolos clínicos, reforçando a importância de garantir o uso seguro e eficaz dos ATB na melhora de desfechos clínicos. Ainda assim, vale salientar a escassez de pesquisas transversais que avaliam a tendência de consumo de ATB entre as unidades de internamento e a RM entre os patógenos prioritários da OMS.

Dessa maneira, o estudo objetiva avaliar o consumo de antibacterianos e a resistência microbiana no período de 2019 a 2023.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, realizado no período de 2019 a 2023, produzido a partir de dados secundários e vinculado ao projeto de pesquisa intitulado “*Cuidado Farmacêutico: avaliação de pacientes em uso de medicamentos em um hospital regional*”, realizado em um hospital público de grande porte, localizado na região do Sudoeste da Bahia.

Na avaliação do consumo pela dose diária definida (DDD) foram elegíveis as formas farmacêuticas parenterais, sólidas e líquidas de ATB padronizadas na instituição - penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, lincosamidas, aminoglicosídeos, macrolídeos, gliciliclinas, glicopeptídeos, oxazolidinonas, sulfonamidas, quinolonas e polipeptídeos, que foram utilizadas nos setores da emergência, UTI adulto, clínica ortopédica, neuroclínica, clínica eletiva e clínica geral e neurológica. Exclui-se as formas farmacêuticas de uso tópicos como: pomadas, colírios, cremes, géis entre outras.

Para avaliar a tendência da RM, foram incluídas as amostras de culturas de pacientes > 18 anos com infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), internados nas unidades de emergência, UTI, clínica geral e neurológica e clínica ortopédica, envolvendo os microrganismos mais prevalentes e com maior potencial de resistência a drogas: *Acinetobacter*;

baumanni, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, posteriormente categorizados quanto ao perfil de resistência aos ATB. Sendo excluídas as amostras duplicadas e amostras de culturas de pacientes oriundos de outra unidade hospitalar.

Os dados dos ATB foram obtidos a partir de um relatório extraído do *software* da unidade hospitalar, fornecido pelo serviço de farmácia hospitalar, denominado - Relatório de expedição de produto por setor. Sendo composto pelas seguintes informações, nome do ATB, apresentação farmacêutica, quantidade expedida, mês e setor de internamento. Quanto a coleta das IRAS, aconteceu por uma equipe de pesquisa composta por estudantes do curso de graduação de farmácia e medicina, através de um questionário eletrônico estruturado, subdividido em duas seções: I- identificação e dados sociodemográficos e II- características da amostra e teste de sensibilidade antimicrobiano.

As demais variáveis de avaliação do consumo foram o período de ocorrência – 2019 a 2023; unidade de internação: emergência, UTI, clínica geral e neurológica, neuroclínica, clínica ortopédica e clínica eletiva; a classificação *Access, Watch, Reserve* (AWaRe) – que categoriza o ATB em três aspectos - *Access*: são ATB de acesso, com menor espectro, custo, perfil de resistência baixo e boa segurança; *Watch*: são agentes com maior espectro e custo mais elevado, apresentam maior perfil de resistência em comparação ao de acesso, sendo considerado como primeira escolha nas infecções graves; *Reserve*: são ATB de última escolha, utilizados para tratar microrganismos multirresistentes(12).

A classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) - categoriza os agentes mediante suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, sendo considerado o grupo “J” denominado como: anti-infecciosos gerais de uso sistêmico, classificando-os de acordo o nível 5, dessa forma, foram incluídos 28 ATB – amicacina, amoxicilina, amoxicilina + inibidor de betalactamase (IBL), ampicilina, ampicilina + IBL, azitromicina, cefalexina, cefazolina, cefalotina, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, ciprofloxacino, clindamicina, gentamicina, levofloxacino, linezolida, meropenem, metronidazol, penicilina bentazina, oxacilina, piperacilina + IBL, polimixina B, sulfadiazina, sulfonamidas + trimetoprima, teicoplanina, tigeciclina e vancomicina.

Com relação a RM: os microrganismos incluídos no estudo foram categorizados mediante a sua resistência aos ATB: polimixina, cefepime, oxacilina e meropenem. Sendo classificados em – *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* resistente a polipeptídeo (KPRP), *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico (KPRC), *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporina de quarta geração (KPC4G), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a polipeptídeo (PARP), *Pseudomonas*

aeruginosa resistente a carbapenêmico (PARC), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a cefalosporina de quarta geração (PARC4G), *Acinetobacter baumannii* resistente a polipeptídeo (ABRP) e *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico (ABRC).

Para mensurar o consumo anual de antimicrobianos considerou-se a DDD, que foi calculado por meio da fórmula $(A/B)/Px1000$, sendo A: Total de do antimicrobiano consumido em gramas (g), B: Dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas para adultos de 70 kg sem insuficiência renal, P: número de pacientes-dia considerando o período a ser estudado. Foram utilizados nos cálculos, os valores estabelecidos para a DDD, conforme ATC/DDD index 2025 (43).

Para verificar a tendência da RM, a sensibilidade dos microrganismos aos antibacterianos foi categorizada em sensível ou resistente por ano. Em seguida, aplicou-se, o teste Qui-quadrado de *Pearson* ou Exato de *Fisher*, sendo adotado um nível de significância de 5%. Os dados foram categorizados e tabulados no *Excel*[®] e analisados no *software* estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* IBM (SPSS) versão 21.0.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade do Sudoeste da Bahia, campus de Jequié, considerando o disposto na Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), do Ministério da Saúde (MS) que regulamenta estudo envolvendo seres humanos. A pesquisa foi aprovada com número do parecer: 6.289.359 e número do CAAE: 348226020.1.0000.0055.

RESULTADOS

Na Tabela 1, descreve-se a análise de consumo de ATB no período de 2019 a 2023, categorizado de acordo a classificação *AWaRe*. Notou-se, um aumento expressivo no consumo no ano de 2020, de modo geral, sendo os principais agentes utilizados a polimixina (DDD: 4.555,41), seguido da ceftriaxona (DDD: 1.933,85), Meropenem (DDD: 1.157,98) e azitromicina (DDD: 1.050,44). Com relação a classificação *AWaRe*, a categoria de vigilância foi a mais consumida (DDD: 25.211,18).

Tabela 1. Descrição da DDD/paciente/ano, entre os anos de 2019 a 2023, conforme a classificação *AWaRe* e *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) nível 5. Bahia, Brasil, 2019-2023.

| ATM/AWARE | DDD (gramas)/paciente/ano | | | | | Total |
|---------------|---------------------------|--------|--------|-------|-------|-----------|
| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | |
| Acesso | | | | | | 10.554,51 |
| Amicacina | 117,11 | 245,38 | 149,45 | 40,82 | 48,89 | |
| Amoxicilina | 1,75 | 1,6 | 10,01 | 5,79 | 7,86 | |

Continuação da Tabela 1

| | | | | | |
|-------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Amox +IBL | - | - | - | 1,58 | 10,30 |
| Ampicilina | 20,67 | 5,75 | 4,09 | 19,98 | 19,81 |
| Ampi + IBL | 68,90 | 99,33 | 74,25 | 105,2 | 38,83 |
| P. benzatina | 4,33 | 2,21 | 1,39 | 2,38 | 4,08 |
| Cefalexina | 16,00 | 9,78 | 0,447 | 1.548,85 | 19,17 |
| Cefalotina | 25,26 | - | - | - | 20,23 |
| Cefazolina | 146,43 | 53,10 | 16,46 | 34,80 | 67,31 |
| Clindamicina | 437,09 | 458,63 | 542,4 | 558,45 | 549,96 |
| Gentamicina | 105,38 | 215,523 | 166,29 | 128,78 | 177,25 |
| Metronidazol | 330,10 | 529,87 | 379,18 | 406,59 | 438,50 |
| Oxacilina | 444,00 | 204,73 | 175,09 | 183,00 | 195,28 |
| Sulfadiazina | 58,21 | 12,22 | 143,00 | 44,33 | 8,86 |
| Sulfa+Trimet | 76,29 | 214,63 | 105,38 | 79,24 | 116,68 |
| Vigilância | | | | | 25.211,18 |
| Azitromicina | 195,34 | 1.050,44 | 582,53 | 203,68 | 165,73 |
| Cefepima | 86,50 | 82,74 | 153,98 | 272,49 | 146,36 |
| Ceftazidima | 128,47 | 47,32 | 22,81 | 60,98 | 69,21 |
| Ceftriaxona | 1.296,93 | 1.933,85 | 1.862,33 | 1.625,91 | 1.844,13 |
| Ciprofloxacino | 269,00 | 128,56 | 122,14 | 104,90 | 108,41 |
| Levofloxacino | 191,67 | 314,30 | 376,26 | 154,10 | 191,77 |
| Meropenem | 732,80 | 1.157,98 | 1.150,97 | 811,09 | 776,59 |
| Pipera +IBL | 866,45 | 1.037,46 | 928,13 | 697,51 | 817,36 |
| Teicoplanina | 206,81 | 281,67 | 388,40 | 131,15 | 100,61 |
| Vancomicina | 334,06 | 283,19 | 183,44 | 278,89 | 253,78 |
| Restrito | | | | | 11.728,37 |
| Linezolida | 41,8 | 30,25 | 1,77 | 1,72 | - |
| Polimixina B | 2.834,93 | 4.555,41 | 1.454,00 | 1.691,96 | 1.091,74 |
| Tigeciclina | - | 8,20 | 5,356 | 4,011 | 7,22 |
| Total | 9.036,28 | 16.646,11 | 12.217,97 | 12.569,76 | 10.317,13 |

ATM: Antibacterianos; IBL: Inibidor de Betalactamase; Ampi: ampicilina; Amox: Amoxicilina; P: penicilina; Pipera: Piperacilina; Sulfo+trimet: Sulfonamidas + Trimetoprima.

Na Tabela 2, observa-se o predomínio de consumo de ATB na UTI (DDD: 31.197,02), sendo os principais, a polimixina (DDD: 9.660,86), Meropenem (DDD: 4.068,19), Piperacilina + Tazobactam (DDD: 3.649,29) e a Ceftriaxona (DDD: 3.200,08). Nota-se que a ceftriaxona foi o ATB mais consumido na clínica geral e neuro (DDD: 2.631,66), ortopédica (DDD: 1.321,02), emergência (DDD: 1.015,85).

Tabela 2. Descrição da DDD (gramas)/paciente/ entre as unidades de internamento, Bahia, Brasil, 2019-2023.

| Medicamento | Emergência | UTI | Ortopédica | Geral/neuro | Eletiva |
|-------------|------------|--------|------------|-------------|---------|
| Amicacina | 3,41 | 523,26 | 26,34 | 49,20 | - |
| Amoxicilina | 4,88 | 11,12 | 10,06 | 0,15 | - |
| Amox + Clav | 2,94 | 2,38 | 0,29 | 3,44 | 0,42 |

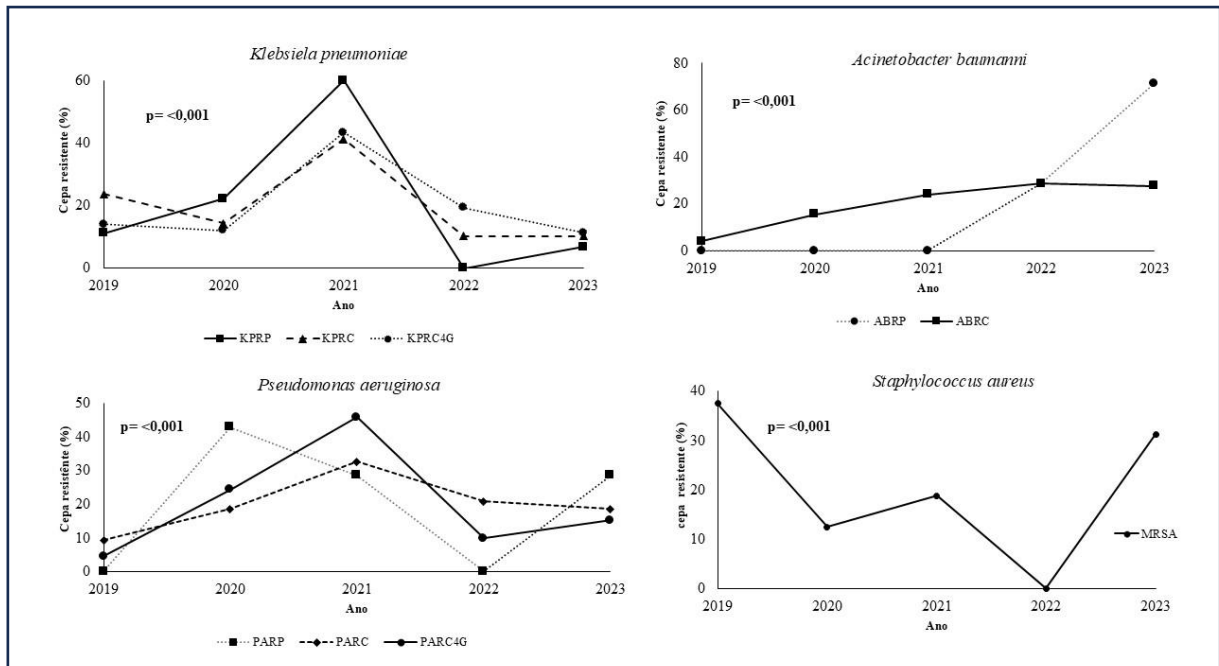
Continuação da Tabela 2

| | | | | | |
|----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ampicilina | 3,48 | 4,77 | 7,323 | 5,91 | 0,95 |
| Ampi + Sulb | 13,39 | 236,90 | 23,02 | 98,09 | - |
| Azitromicina | 444,88 | 1.396,99 | 186,62 | 167,55 | 1,67 |
| P. benzatina | 10,87 | 1,97 | 0,18 | 1,09 | 0,28 |
| Cefalexina | 3,59 | 60,20 | 7,67 | 16,15 | 1.501,79 |
| Cefalotina | 5,95 | 16,40 | 13,66 | 2,68 | 10,13 |
| Cefazolina | 9,72 | 187,02 | 66,42 | 41,47 | 13,50 |
| Cefepima | 25,18 | 543,81 | 24,8 | 148,24 | - |
| Ceftazidima | 1,23 | 304,49 | 5,56 | 17,49 | - |
| Ceftriaxona | 1.015,85 | 3.200,08 | 1.321,02 | 2.631,66 | 394,55 |
| Ciprofloxacino | 92,1 | 247,22 | 123,40 | 253,28 | 17,09 |
| Clindamicina | 378,07 | 1.187,24 | 387,69 | 544,86 | 48,66 |
| Gentamicina | 9,37 | 546,52 | 107,34 | 112,97 | 17,01 |
| Levofloxacino | 63,55 | 901,74 | 58,73 | 203,13 | 0,95 |
| Linezolida | 0,45 | 60,97 | 0,39 | - | - |
| Meropenem | 39,38 | 4.068,19 | 139,74 | 380,00 | 2,11 |
| Metronidazol | 170,55 | 1.006,96 | 93,32 | 762,72 | 50,60 |
| Oxacilina | 57,06 | 413,64 | 316,65 | 412,64 | 2,10 |
| Pipe + Tazo | 174,99 | 3.649,29 | 115,22 | 403,38 | 4,04 |
| Polimixina B | 39,54 | 9.660,86 | 346,90 | 581,74 | - |
| Sulfadiazina | 44,04 | 244,60 | - | - | - |
| Sulfo+Trimet | 12,94 | 487,27 | 34,01 | 58,00 | - |
| Teicoplanina | 3,67 | 1.078,96 | 6,3 | 19,68 | - |
| Tigeciclina | - | 24,79 | - | - | - |
| Vancomicina | 15,74 | 1.129,38 | 40,83 | 147,08 | 0,26 |
| Total | 2.646,82 | 31.197,02 | 3.463,48 | 7.062,60 | 2.066,11 |

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; Geral/Neuro: Clínica geral e Neurológica; IBL: Inibidor de Betalactamase; Amp: ampicilina; Amox: Amoxicilina; P: penicilina; Pipera: Piperacilina; Sulfo+trimet: Sulfonamidas + Trimetoprima; Amp + Sulb: Ampicilina + Sulbactam; Amox + Clav: Amoxicilina + Clavulanato; Pipe + Tazo: Piperacilina + Tazobactam.

O perfil de resistência dos microrganismos a antibióticos está expresso na Figura 1. Observa-se no gráfico A, que o ano 2021 houve aumento significativo da espécie *K. pneumoniae* resistente aos agentes testados, com destaque para KPRP. O gráfico B, mostra a ascensão do ABRC, principalmente a partir de 2021, observa-se, em 2022, o surgimento de ABRP. Nota-se no gráfico C, para *K. pneumoniae*, de modo geral, houve um aumento da resistência microbiana no período pandêmico quando comparado a 2019. No gráfico D, aponta-se uma variação na resistência de MRSA, como aumento expressivo nos anos de 2019 e 2023. A resistência dos microrganismos a ATB apresentou diferença estatisticamente significativa com o ano para todas as associações avaliadas, indicando que houve variação de resistência microbiana no período avaliado ($p=0,001$).

Figura 1. Tendência de resistência microbiana na combinação antibacterianos e microrganismos. Bahia, Brasil, 2019-2023.



KPRP: *Klebsiella pneumoniae* resistente a polipeptídeo; KPRC: *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico; KPRC4G: *Klebsiella pneumoniae* resistente cefalosporina de quarta geração; *Acinetobacter baumannii* resistente a polipeptídeo; ABRC: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico; PARP: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a polipeptídeo; *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmico; *Pseudomonas aeruginosa* resistente a cefalosporina de quarta geração; MRSA: *Staphylococcus aureus* metilina resistente. *Teste de Quiquadrado de Pearson, nível de significância de 5%.

DISCUSSÃO

Os principais achados do estudo apontam o aumento do consumo de ATB no ano de 2020, sendo os agentes mais consumidos a polimixina, ceftriaxona, meropenem e azitromicina. Os ATB de vigilância foram os mais utilizados, considerando todo o período. Na avaliação entre o consumo e as unidades de internamento, verifica-se que a UTI foi a unidade com maior consumo, com perfil de uso para polimixina, meropenem, piperacilina + tazobactam e ceftriaxona. Além disso, a ceftriaxona foi o agente mais consumido na emergência, clínica geral e neurológica e na clínica ortopédica.

Com relação ao perfil de resistência, ocorreu uma ascensão para ABRC e da *P. aeruginosa* para todos os agentes testados, a partir da pandemia. Quando a KPRP houve um aumento na resistência durante a pandemia, com ênfase em 2021, e declínio subsequente. No período pós-pandemia, ocorreu o surgimento de ABRP a partir do ano 2022. Enquanto, o MRSA apresentou aumento significativo pré e pós-pandemia. A variação de resistência entre o período avaliado apresentou associação estatisticamente significativa.

Esses achados chamam atenção para o aumento do consumo de ATB, principalmente durante a pandemia da COVID-19, conforme evidenciado em estudos transversais conduzidos em hospitais na Colômbia(13), Turquia(14) e Espanha(15). Embora a pandemia seja de origem viral, muitos pacientes gravemente enfermos ficaram internados por longos períodos, em uso de dispositivos e expostos a procedimentos invasivos, por consequência disso acabavam adquirindo coinfeções bacterianas, sendo necessário realizar cobertura com ATB(7). Em uma revisão sistemática e coorte multicêntrica a taxa de coinfeção variou de 14% a 70,6%, respectivamente(16,17).

Com relação ao consumo de ATB nesse período, foi semelhante aos achados de Medeiros *et al.*,(18), que apontaram a tendência de consumo para ceftriaxona (DDD: 1450), meropenem (DDD:934) e polimixina (DDD: 291). O padrão de consumo da polimixina, em nosso estudo denota ao aparecimento de bactérias gram negativas produtoras de serinocarbapenemase e oxacilinase, fazendo necessário o uso desse agente como terapia de escolha para tratamento de infecção por MDR (19) Embora, haja relatos na literatura do desabastecimento nacional da polimixina durante a pandemia, isto não impactou no elevado consumo nesse período(20).

O aumento do consumo de ceftriaxona e azitromicina no período da pandemia, também foi observado em estudos realizados em hospitais da Espanha(15) e no Paquistão(21), sendo menor em 2019 quando comparado à 2020, com maior impacto entre as enfermarias. O uso excessivo da ceftriaxona neste período, pode ser atribuído a sua cobertura ampla para tratamento de infecções, além de ser primeira escolha para pneumonias de origem comunitárias, infecções do sistema nervoso central e trato urinário (22). Enquanto, a azitromicina, foi bastante utilizada em protocolos da COVID-19 para tratamento da doença, devido sua possível ação imunomoduladora e anti-inflamatória, no entanto, pesquisas conduzidas no Reino Unido e no Brasil não encontraram benefício para o uso do ATB na redução da mortalidade e no tempo de internação demonstrando ineficácia no tratamento da COVID-19(23,24).

A categoria de vigilância foi a mais utilizada, corroborando com os achados de Demirkiran *et al.*,(14) e Bezerra *et al.*,(25). Os ATB dessa categoria estão mais suscetíveis propensos à resistência microbiana, tornando as infecções mais difíceis de serem tratadas, além disso ainda podem indicar que as medidas de controle de infecção não estão sendo implementadas de forma adequada, resultando em seu uso indiscriminado(26). A Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu, em 2017, a classificação AWaRe com o propósito de orientar o gerenciamento e o uso racional de antimicrobianos nas instituições de saúde. Até o momento, não há consenso sobre uma proporção ideal de utilização em âmbito hospitalar,

cabendo a cada instituição estabelecer metas e estratégias próprias, alinhadas ao seu perfil assistencial, respeitando os princípios e a lógica preconizados pela classificação AWaRe (12).

Na análise de utilização de ATB entre os setores mostrou que a UTI apresentou maior consumo, corroborando com os resultados encontrados no Brasil (27) e no México (1). Um estudo realizado na Etiópia apontou que 100% dos pacientes internados na UTI receberam pelo menos um agente (28). Esta prevalência pode estar relacionada a criticidade do paciente, pois alguns estão com a imunidade comprometida, expostos ao uso de imunossupressores e terapias invasivas apresentando alto risco de desenvolvimento de doenças infecciosas (27).

No presente estudo, a polimixina e o meropenem foram os antimicrobianos mais empregados nas UTI, resultado que corrobora achados de estudos observacionais conduzidos em São Paulo e Recife(25,27). Entretanto, difere de uma investigação realizada na Colômbia, a qual evidenciou aumento no consumo de piperacilina-tazobactam e cefepima (13). De acordo com boletim da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que analisou o consumo nacional de antimicrobianos em UTI, mensurado em DDD/1.000 pacientes-dia, observou-se tendência crescente no uso de polimixina, passando de 33,03 DDD em 2018 para 61,03 DDD em 2023, configurando-se como um importante desafio para a saúde pública (46).

A polimixina é um antimicrobiano de uso restrito em instituições hospitalares, indicado principalmente para o tratamento de infecções causadas por microrganismos MDR, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* (29). Neste estudo, observou-se uma tendência crescente desses patógenos resistentes a carbapenêmicos, especialmente a partir de 2020, o que pode ter contribuído para o aumento expressivo do consumo de polimixina. O uso desse antimicrobiano deve ser rigorosamente avaliado pelos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos, uma vez que o seu consumo elevado em UTI reflete a expansão da resistência bacteriana e a escassez de opções terapêuticas, reforçando a necessidade de vigilância microbiológica contínua e racionalização do uso de antimicrobianos (30).

Os patógenos gram negativos destacam-se como uma prioridade crítica da OMS, devido seu potencial de desenvolver multirresistência (11). Sendo os principais mecanismos envolvidos a mutação de gene durante o uso do ATB ou por transferência horizontal na aquisição de elementos moveis como os plasmídeos (31). Além disso, a temporalidade no estudo esteve associada a prevalência da RM, onde a era pandêmica pode ter favorecido a disseminação desses patógenos, devido ao uso excessivo de ATB, superlotação hospitalar e sobrecarga no sistema, uso prolongado de dispositivo invasivos e falhas nos protocolos de higienização das mãos (6).

A tendência crescente de ABRC foi evidenciado em nosso estudo principalmente no pós-pandemia, esse achado também foi retratado em uma metanálise que abrangeu 88 países, no período de 1995 a 2023, antes da pandemia as taxas de resistência variavam entre 57,4% a 67,2% nos anos de 2014 e 2019, respectivamente, após a pandemia chegou a 81% em 2023 (32). Esta tendência pode ser atribuída pela exposição excessiva aos carbapenêmicos, que exerce uma pressão seletiva sobre o *A. baumannii* desenvolvendo múltiplos mecanismos de resistência (33). Vale salientar, que o meropenem foi o agente mais utilizado nesse período o que pode ter contribuído na resistência do patógeno ao fármaco.

O surgimento de cepas de ABRP, foi evidenciado em nosso estudo a partir de 2022, no entanto algumas pesquisas anteriores já haviam apontado esse achado. Em investigação realizada no Iraque (2016–2018), 76% dos isolados de *A. baumannii* apresentaram resistência à polimixina, associada à presença do gene plasmidial *mcr-1* em 73,6% das amostras(34). De modo semelhante, estudo conduzido na Jordânia (2021–2022) detectou resistência em 20,6% dos isolados de UTI, embora sem identificação gênica (35). O aumento de ABRP configura um importante desafio terapêutico global, reforçando a necessidade de desenvolvimento de novos antimicrobianos, além do fortalecimento da vigilância microbiológica e das medidas de controle da resistência em ambientes hospitalares (36).

No presente estudo, a *K. pneumoniae* apresentou uma ascensão em 2021, para todos os ATB utilizados, principalmente para polimixina, semelhante ao achado de Gaspar *et al.*, que apontou um aumento na densidade de incidência para KPRP no período de 2019 a 2021, de 1,5 para 18,5 amostras positivas por 1.000 pacientes/dia. Na Ásia, a taxa de resistência de KPRP, no período de 2005 a 2019, foi relativamente baixa (2,9%), entretanto para KPRC foi alta (65,6%) (37). Dessa forma, a alta prevalência de KPRP no estudo, pode estar relacionado ao desenvolvimento de genes de resistência devido ao consumo excessivo da polimixina no período pandêmico.

A resistência à ATB pela *P. aeruginosa* se elevou durante o período pandêmico e apresenta tendência crescente quando comparado a 2019, assim como em estudo realizado na China e França, no período de 2019 a 2021, a taxa de resistência variou de 14% antes da pandemia para 22,31%-51% durante a pandemia, sendo os principais agentes as cefalosporinas de terceira geração e os carbapenêmico (38,39). A taxa de PARP em nosso estudo foi relativamente alta, em contrapartida, no Irã, a taxa de resistência a polimixina no mesmo período foi baixa 9%, sendo o principal gene envolvido *oprD*.(40)

O perfil de resistência para MRSA neste estudo, esteve em ascensão antes e após a pandemia e sofreu uma queda no período pandêmico, semelhante a um estudo realizado na

Arabia Saudita que apontou uma taxa de resistência 44,8% em 2019 e 40% em 2020, apresentando susceptibilidade para os agentes vancomicina e linezolida (41). Em contrapartida, nos Estados Unidos, o aparecimento de MRSA foi 5 vezes maior no período pandêmico. A queda no perfil de MRSA na pandemia, pode estar relacionado ao aparecimento de microrganismos gram negativos multirresistentes, devido ao consumo excessivo de ATB como polipeptídeos, carbapenêmico e cefalosporina de terceira geração para tratamento dessas infecções.

Destaca-se como limitações do estudo, a exclusão de algumas enfermarias do campo de estudo, pelo fato da gestão hospitalar acontecer de forma indireta, possuindo padronização e fluxo de aquisição de medicamentos distintos não sendo possível avaliar o consumo de ATM na sua totalidade. Por se tratar de uma de abordagem transversal não foi possível avaliar a causalidade dos fatores que favoreceram o desenvolvimento da resistência microbiana. Apontam-se, como pontos fortes do estudo, o longo período analisado, que possibilitou avaliar tendências no uso de antimicrobianos e identificar o perfil de multirresistência ao longo dos anos, Somando-se a associação entre o período de estudo e a resistência microbiana.

Assim, este estudo visa nortear ações no serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH), além de favorecer articulação em conjuntura entre ensino e gestão hospitalar, visando minimizar a RM e o consumo irracional de ATB, uma vez que essa classe de fármacos representa alto impacto nos gastos institucionais. A implementação de programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos constitui uma estratégia essencial para otimizar os esquemas terapêuticos, reduzir o uso inadequado e fortalecer a segurança do paciente. A implementação de programas de gerenciamento de antimicrobianos constitui-se como uma ferramenta primordial, uma vez que prioriza o tratamento de infecções de forma efetiva, incentiva o descalonamento de ATB, promove mudanças nas práticas de prescrição e dispensação de medicamentos, reduz os danos desnecessários e garante a segurança do paciente (42).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, é possível afirmar que a tendência de consumo de ATB foi maior no ano 2020, sendo os principais agentes utilizados a polimixina, ceftriaxona e meropenem. Entre as unidades de internamento, a UTI foi a unidade com maior consumo, com perfil de uso para polimixina, meropenem, piperacilina + tazobactam e ceftriaxona. Quanto ao perfil de resistência microbiana, verificou-se tendência ascendente de resistência a partir da pandemia para ABRC e *P. aeruginosa* para todos os agentes avaliados e surgimento de ABRP no período

pós-pandemia. Quanto a KPRP houve um aumento na resistência durante a pandemia e declínio subsequente. Enquanto, o MRSA apresentou aumento significativo antes e após a pandemia. Ademais, houve associação entre o período avaliado e o perfil de resistência microbiana, fato ainda pouco discutido em estudos transversais.

REFERÊNCIAS

1. Zumaya-Estrada FA, Alpuche-Aranda CM, Icelo HIH, Neri-Estrada FD, Calixto Silva VM, Quiroz Escoriza HE, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in Mexican secondary care hospitals. *PLoS One*. 1º de janeiro de 2025;20(1 January).
2. Wu X, Zhong G, Wang H, Zhu J. Temporal association between antibiotic use and resistance in Gram-negative bacteria. *Brazilian Journal of Biology*. 2023;83.
3. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022 [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/book-orders>.
4. Marinho MGL, Cândido SH da S, Oliveira MBM de, Badin RC. Estudo de consumo de antimicrobianos do Centro de Terapia Intensiva de um hospital Universitário da Região Norte. *Research, Society and Development*. 27 de março de 2022;11(5):e0611527592.
5. Lopes LC, Motter FR, Carvalho-Soares MDL. Consumption of antibiotics in Brazil - an analysis of sales data between 2014 and 2019. *Antimicrob Resist Infect Control*. 1º de dezembro de 2024;13(1).
6. Organização Pan-Americana de Saúde. A resistência aos antimicrobianos, acelera pela pandemia de COVID-19 [Internet]. 2021 nov [citado 17 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55936>
7. Hurtado IC, Valencia S, Pinzon EM, Lesmes MC, Sanchez M, Rodriguez J, et al. Antibiotic resistance and consumption before and during the COVID-19 pandemic in Valle del Cauca, Colombia. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2023;47.
8. Murray CJL, Ikuta FS, Swetschinski L, Aguilar AG, Bisignano C, Rao P. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* [Internet]. 12 de fevereiro de 2022; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/>
9. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e resistência microbiana (RM) em serviços de saúde. [Internet]. Rio de Janeiro; 2023. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/prevencao-e-controle-de-infeccao-e-resistencia-microbiana/copy_of_infeccao-relacionada-a-assistencia-a-saude/rio-de-janeiro
10. Sulis G, Adam P, Nafade V, Gore G, Daniels B, Daftary A, et al. Antibiotic prescription practices in primary care in low- And middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 1º de junho de 2020;17(6).
11. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024:bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. 2024;1–72.

12. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. 2022;
13. Lopez M, Martinez A, Bustos YC, Thekkur P, Nair D, Verdonck K, et al. Antibiotic consumption in secondary and tertiary hospitals in Colombia: national surveillance from 2018-2020. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2023;47.
14. Demirkiran BÇ, Gül HC, Erdem H. Impact of the COVID-19 pandemic on antibiotic utilization in a tertiary hospital. *J Infect Dev Ctries*. 1º de agosto de 2024;18(8):1161–8.
15. González-Furelos T, Rodríguez-Legazpi I, Fraga-Bueno E, Rodríguez-Penín I. Evaluación del consumo de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos desde 2016 a 2020 en un hospital de segundo nivel. *Med Intensiva*. 2024;48(3):123-130.
16. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 1º de agosto de 2021;2(8):e354–65.
17. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 1º de agosto de 2020;81(2):266–75.
18. Medeiros AF, Bertollo CM, Faria BC, Almeida CD, Leite EM, Vieira LR, et al. Antimicrobial consumption and resistance in a tertiary care hospital in Brazil: a 7-year time series. *The Journal of Infection in Developing Countries* [Internet]. 31 de dezembro de 2024;18(12.1):S344–52. Disponível em: <https://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/19019>
19. de Carvalho FRT, Telles JP, Tuon FFB, Filho RR, Caruso P, Correa TD. Antimicrobial Stewardship Programs: A Review of Strategies to Avoid Polymyxins and Carbapenems Misuse in Low Middle-Income Countries. Vol. 11, *Antibiotics*. MDPI; 2022.
20. Piazza Fernandes F, Hahn Ferrucio MC. O Impacto do desabastecimento nacional de polimixina B em pacientes críticos durante a pandemia de COVID-19. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*. 29 de dezembro de 2023;13(4).
21. Mustafa ZU, Salman M, Aldeyab M, Kow CS, Hasan SS. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(8):1691–5.
22. Sultan AM, Gouda NS, Eldeglia HE, Sultan MA, Nabeeh MM, Nomir MM. Healthcare Associated Infections Caused by Gram-negative Bacilli in Adult Intensive Care Units: Identification of AmpC Beta-Lactamases Mediated Antimicrobial Resistance. *Egyptian Journal of Medical Microbiology (Egypt)*. 2019;28(2):61–8.
23. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *The Lancet*. 3 de outubro de 2020;396(10256):959–67.
24. RECOVERY trial finds no benefit from azithromycin in patients hospitalised with COVID-19 [Internet]. 2020. Disponível em: www.recoverytrial.net.
25. Bezerra VS, Bedor DC, Oliveira DE, Silva RD, Gomes GM, Lavor AL, et al. Avaliação do perfil de uso de antimicrobianos em uma unidade de terapia intensiva após implementação do Programa Stewardship. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 1º de junho de 2021;12(2):511.

26. Roche T, El Omeiri N, Quiros RE, Hsieh J, Ramon-Pardo P. Reporting on antibiotic use patterns using the WHO Access, Watch, Reserve classification in the Caribbean. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2022;46.
27. Pereira LB, Zanetti MOB, Rodrigues JPV, Pereira LRL. Consumo de antibióticos em um hospital de alta complexidade: padrão de utilização em diferentes enfermarias. *Research, Society and Development*. 19 de janeiro de 2022;11(2):e12011225573.
28. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022 [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/book-orders>.
29. de Carvalho FRT, Telles JP, Tuon FFB, Filho RR, Caruso P, Correa TD. Antimicrobial Stewardship Programs: A Review of Strategies to Avoid Polymyxins and Carbapenems Misuse in Low Middle-Income Countries. Vol. 11, *Antibiotics*. MDPI; 2022.
30. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins. *Pharmacotherapy*. 1º de janeiro de 2019;39(1):10–39.
31. Agyeman WY, Bisht A, Gopinath A, Cheema AH, Chaludiya K, Khalid M, et al. A Systematic Review of Antibiotic Resistance Trends and Treatment Options for Hospital-Acquired Multidrug-Resistant Infections. *Cureus*. 5 de outubro de 2022;
32. Beig M, Parvizi E, Navidifar T, Bostanghadiri N, Mofid M, Golab N, et al. Geographical mapping and temporal trends of *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistance: A comprehensive meta-analysis. *PLoS One*. 1º de dezembro de 2024;19(12).
33. Lagadinou M, Amerali M, Michailides C, Chondroleou A, Skintzi K, Spiliopoulou A, et al. Antibiotic Resistance Trends in Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens and Eight-Year Surveillance of XDR Bloodstream Infections in a Western Greece Tertiary Hospital. *Pathogens*. 1º de dezembro de 2024;13(12).
34. Al-Kadmy IMS, Ibrahim SA, Al-Saryi N, Aziz SN, Besinis A, Hetta HF. Prevalence of Genes Involved in Colistin Resistance in *Acinetobacter baumannii*: First Report from Iraq. *Microbial Drug Resistance*. 1º de junho de 2020;26(6):616–22.
35. Gharaibeh MH, Abandeh YM, Elnasser ZA, Lafi SQ, Obeidat HM, Khanfar MA. Multi-drug Resistant *Acinetobacter baumannii*: Phenotypic and Genotypic Resistance Profiles and the Associated Risk Factors in Teaching Hospital in Jordan. *J Infect Public Health*. 1º de abril de 2024;17(4):543–50.
36. Islam MM, Jung DE, Shin WS, Oh MH. Colistin Resistance Mechanism and Management Strategies of Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. Vol. 13, *Pathogens*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
37. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: An increasing threat to public health. Vol. 19, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. BioMed Central Ltd.; 2020.
38. Baudet A, Regad M, Gibot S, Conrath É, Lizon J, Demoré B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Patients with Severe COVID-19 in Intensive Care Units: A Retrospective Study. *Antibiotics*. 1º de maio de 2024;13(5).
39. Xia J, Lu L, Zhao KL, Zeng QL. Resistance Transition of *Pseudomonas aeruginosa* in SARS-CoV-2-Uninfected Hospitalized Patients in the Pandemic. *Infect Drug Resist*. 2023;16:6717–24.

40. Jafari-Ramedani S, Nazari M, Arzanlou M, Peeri-Dogaheh H, Sahebkar A, Khademi F. Prevalence and molecular characterization of colistin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates: insights from a study in Ardabil hospitals. *BMC Microbiol.* 1º de dezembro de 2024;24(1).
41. Ahmed OB, Bahwerth FS, Alsafi R, Elsebaei EA, Ebid GT, Theyab A, et al. The Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Before and After the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Saudi Hospital. *Cureus.* 24 de fevereiro de 2024;
42. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/DiretrizGerenciamentoAntimicrobianosANVISA2023FINAL.pdf>
43. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2025. [internet]. 2025. Disponível em: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/