UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Impacto da implementação da pré-autorização obrigatória para o uso de antimicrobianos
específicos sobre o custo e o consumo de antimicrobianos no Hospital das Clínicas de
Ribeirão Preto

Andréa Beltrami Doltrario

Ribeirão Preto
2021

ANDRÉA BELTRAMI DOLTRARIO

Impacto da implementação da pré-autorização obrigatória para o uso de antimicrobianos específicos sobre o custo e o consumo de antimicrobianos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Versão corrigida

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Medicina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo de Carvalho Santana

Ribeirão Preto
2021

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.

Ficha Catalográfica

Doltrario, Andréa Beltrami

Impacto da implementação da pré-autorização obrigatória para o uso de antimicrobianos específicos sobre o custo e o consumo de antimicrobianos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2021.

130 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Medicina.

Orientador: Santana, Rodrigo de Carvalho.

1. Uso racional de antimicrobianos 2. Antibióticos. 3. Pré-autorização. 4. Medida restritiva.

Andréa Beltrami Doltrario

Impacto da implementação da pré-autorização obrigatória para o uso de antimicrobianos específicos sobre o custo e o consumo de antimicrobianos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Medicina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: ____ de _____ de ____.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais (Airton e Sandra) pelo apoio e amor incondicional.

Ao meu querido e amado marido (Abir), pessoa que trouxe vida aos meus dias.

Ao meu irmão (Elói), sua esposa (Bárbara) e minha sobrinha (Maria Júlia), que chegou para carregar minhas energias.

Aos meus avós (Erotides, Rivaldo, Leonor e Salvador), que me acompanham, não mais no plano da vida, mas em minhas lembranças.

Aos meus familiares, tios, tias, primos e primas por compartilharem essa vida comigo.

Aos meus amigos e amigas que sempre me apoiaram nas conquistas e nas derrotas.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de exprimir meus agradecimentos a todos que contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade.

Agradeço ao Prof. Dr. Rodrigo de Carvalho Santana pela orientação e pela confiança que depositou em mim para a condução deste projeto. Por compartilhar seus ensinamentos em pesquisa desde a Iniciação Científica, em 2014, e por todos os conselhos e amizade durante os anos de residência médica.

Expresso também minha gratidão à Profa. Dra. Mariana S. F. Amaral Fregonesi da Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto, que gentilmente aceitou nos ouvir e colaborar para que a análise de custo pudesse ser realizada. Seu conhecimento e sua disposição em me ajudar foram imprescindíveis para que este trabalho se concretizasse.

À Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), em nome do Dr. Gilberto Gampero Gaspar e à Comissão de Uso e Controle de Antimicrobianos (CUCA), em nome do Prof. Dr. Roberto Martinez. Este trabalho não seria possível sem a dedicação e esforço de todos os membros destas comissões para melhorar sempre o controle de infecção hospitalar e o uso de antimicrobianos.

Deixo meu agradecimento especial também ao Prof. Dr. Edson Zangiacomi Martinez por ter me guiado pelos difíceis caminhos da estatística e do Programa R que tive o prazer de conhecer durante o percurso do mestrado.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto instituição que me acolheu desde a graduação e permitiu que eu realizasse este estudo.

Aos amigos da Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais, companheiros diários durante a minha trajetória.

Aos funcionários do hospital, da Divisão de Assistência Farmacêutica, da pós graduação e do Serviço de Arquivo Médico, que direta ou indiretamente estiveram envolvidos em todas as fases deste trabalho. Agradeço especialmente a Sra. Ingrid Erbert, secretária da Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais sempre à disposição para me ajudar no que fosse preciso.

RESUMO

DOLTRARIO, ANDRÉA. BELTRAMI. **Impacto da implementação da pré-autorização obrigatória para o uso de antimicrobianos específicos sobre o custo e o consumo de antimicrobianos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.** 2020. Dissertação – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, 2020.

O alto e, muitas vezes, inadequado consumo de antimicrobianos associado às consequências desse comportamento, como desenvolvimento de resistência bacteriana e infecções por germes resistentes em ambiente hospitalar ou em comunidade é considerado uma crise emergencial para a saúde pública. No ambiente hospitalar, 30% dos pacientes hospitalizados vão receber algum tipo de antibiótico e existe algum tipo de inadequação em até 50% de todas as prescrições desse tipo de medicamento. Para melhorar esse cenário, é obrigatório, no Brasil, que os hospitais possuam programas de uso racional de antimicrobianos. Dentro do contexto de estratégias para uso racional de antimicrobianos, este estudo retrospectivo observacional visa avaliar o impacto da implementação da pré-autorização obrigatória para o uso de antimicrobianos específicos sobre o custo e consumo de antimicrobianos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. A medida restritiva teve início formal, neste serviço, em setembro de 2014 e continua a ser realizada até o presente momento, juntamente com estratégias de consultoria, auditoria e *feedback*. Para a avaliação proposta, foi realizada análise de custo pelo método de microcusteio e análise de consumo pela metodologia DDD/ATC da Organização Mundial da Saúde, extraindo-se dados mensais referentes ao uso de 15 antimicrobianos restritos e 8 não restritos, por paciente, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018. Para compor a avaliação econômica também avaliamos o investimento com a equipe médica responsável pelo gerenciamento do uso de antimicrobianos. A análise estatística das séries temporais geradas foi feita aplicando-se a técnica de segmentação binária para busca de pontos de mudança nas médias mensais de custo e consumo. O investimento com a equipe médica se mostrou favorável para a economia hospitalar. Houve redução de 40% do custo e redução de 15% em relação ao consumo dos antimicrobianos restritos, temporalmente relacionadas ao início da medida. Tais reduções deveram-se principalmente à diminuição do consumo com antifúngicos: Voriconazol (redução imediata do consumo em 58,5%) e Anfotericina B Lipossomal (redução imediata do consumo em 24,4%). Dentre os antibióticos restritos, houve expressiva redução do consumo de Amicacina, 62,2%, com consequente aumento do consumo de Gentamicina em 69,2%, medicamento não restrito. Durante o período pós restrição outros antimicrobianos não restritos como Meropenem e Vancomicina também tiveram consumo aumentado. Diante dos resultados, a medida restritiva demonstrou capacidade de reduzir consumo e custo, principalmente com antifúngicos, mas faz-se necessário atentar para efeitos adversos indesejados da restrição, como o aumento de consumo de antimicrobianos não restritos de forma secundária.

Palavras-chave: uso racional de antimicrobianos, antimicrobianos, pré-autorização, medida restritiva.

ABSTRACT

DOLTRARIO, ANDRÉA. BELTRAMI. **Impact of the implementation of mandatory pre-authorization for the use of specific antimicrobials on the cost and consumptions of antimicrobials in Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.** 2020. Dissertation – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, 2020.

The high, and often inappropriate, consumption of antimicrobials and the associated consequences of this behavior, such as the development of bacterial resistance and infections by resistant germs in a hospital or community environment is considered an emergency crisis for public health. In a hospital environment, 30% of hospitalized patients will receive some type of antibiotic and there is some kind of inadequacy in up to 50% of all prescriptions for this type of medication. To improve this situation in Brazil, it is mandatory that hospitals implement programs for the rational use of antimicrobials. Within the context of strategies for the rational use of antimicrobials, this retrospective and observational study aims to assess the impact of the implementation of mandatory pre-authorization for the use of specific antimicrobials on the cost and consumption of antimicrobials at the Hospital das Clínicas of the Ribeirão Preto Medical School from the University of São Paulo. The restrictive measure started formally in September 2014 and continues to be carried out along with consulting, auditing, and feedback strategies. For the proposed assessment, a cost analysis was performed using the micro currency method and consumption analysis using the DDD / ATC methodology of the World Health Organization. Monthly data regarding the use of fifteen restricted antimicrobials and eight unrestricted, per patient, was extracted from between January 2010 and December 2018. To perform the economic assessment, we also evaluated the financial investment into the medical team responsible for managing the use of antimicrobials. To perform the statistical analysis, the binary segmentation technique was applied to the generated time series to search for points of change in the monthly averages of cost and consumption. The investment in the medical team proved financial favorable for the hospital. There was a 40% reduction in cost and 15% reduction in the consumption of restricted antimicrobials, temporally related to the beginning of the measure. Such reductions were mainly due to the decrease in consumption of antifungals: Voriconazole (reduced consumption by 58.5%) and Amphotericin B Liposomal (reduced consumption by 24.4%). Among the restricted antibiotics, there was a significant reduction in the consumption of Amikacin, 62.2%, and a consequent increase in the consumption of Gentamicin in 69.2%, an unrestricted medication. During the post-restriction period, other unrestricted antimicrobials such as Meropenem and Vancomycin also saw increased consumption. In view of the results, the restrictive measure demonstrated the ability to reduce consumption and cost, especially with antifungal agents, but it is necessary to recognize the unwanted adverse effects of the restriction, such as the increase in the consumption of unrestricted antimicrobials in a secondary way.

Keywords: rational use of antimicrobials, antimicrobials, pre-authorization, restrictive measure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Delineamento temporal do estudo.	28
Figura 2. Custo mensal com Equipe Médica da CCIH em reais (R\$).....	48
Figura 3. Gráficos de custo (A) e consumo (B) do total de antimicrobianos.....	49
Figura 4. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de antimicrobianos restritos.....	50
Figura 5. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de antifúngicos.....	51
Figura 6. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Anfotericina B Lipossomal.....	52
Figura 7. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Anfotericina B Complexo Lipídico.....	53
Figura 8. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Anfotericina B Desoxicolato.....	54
Figura 9. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Voriconazol.....	55
Figura 10. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Micafungina.....	55
Figura 11. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de antibióticos restritos.....	56
Figura 12. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Polimixina B.....	57
Figura 13. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Tigeciclina.....	58
Figura 14. Gráficos de consumo de Amicacina (A) e Gentamicina (B).	59
Figura 15. Gráfico de consumo de Piperacilina/Tazobactam.....	60
Figura 16. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de antimicrobianos não restritos.....	61
Figura 17. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Ceftriaxona.....	62
Figura 18. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Vancomicina.....	62
Figura 19. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Meropenem.....	63
Figura 20. Gráfico comparativo do custo de antifúngicos nos cenários 1 e 2.....	64
Figura 21. Gráfico de custo com antifúngicos no cenário 2.....	65
Figura 22. Gráficos de consumo de antimicrobianos restritos na UE (A) e no HC campus (B).	65
Figura 23. Gráficos de consumo de antimicrobianos não restritos na UE (A) e no HC campus (B).....	66
Figura 24. Gráficos de consumo de antimicrobianos restritos na Clínica Médica UE (A) e Clínica Médica HC campus (B).....	67
Figura 25. Gráficos de consumo de antimicrobianos restritos no CTI UE (A) e CTI HC campus (B).....	68
Figura 26. Gráficos de consumo de antimicrobianos não restritos no CTI UE (A) e CTI HC campus (B).....	69
Figura 27. Gráficos de consumo de antimicrobianos não restritos no Clínica Cirúrgica UE (A) e Clínica Cirúrgica HC campus (B).	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custo anual por antimicrobiano em reais (R\$).	37
Tabela 2. Custo anual por Instituto em reais (R\$).	39
Tabela 3. Custo anual por setores em reais (R\$).	40
Tabela 4. Comparação custo anual entre cenário 1 e projetado, cenário 2, em reais (R\$).	41
Tabela 5. Consumo anual por antimicrobiano em DDD/1000 pacientes-dia.	42
Tabela 6. Consumo anual por Instituto HC Campus e UE, em DDD/1000 pacientes-dia.	44
Tabela 7. Consumo anual por setores selecionados em DDD/ 1000 pacientes-dia.	45
Tabela 8. Custo anual com Equipe Médica da CCIH em comporação com custo total com antimicrobianos em reais (R\$).	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AmpSulb	Ampicilina/Sulbactam
AnfoComp	Anfotericina B Complexo Lipídico
AnfoCompCenario2	Anfotericina B Complexo Lipídico Cenário 2
AnfoDeso	Anfotericina B Desoxicolato
AnfoLipo	Anfotericina B Lipossomal
AnfoLipoCenario2	Anfotericina B Lipossomal Cenário 2
AntibRest	Antibióticos Restritos
Antif	Antifúngicos
AntifCenario2	Antifúngicos Cenário 2
AntimNRest	Antimicrobianos Não Restritos
AntimRest	Antimicrobianos Restritos
AntimRestCenario2	Antimicrobianos Restritos Cenário 2
Antiv	Antivirais
ASP	<i>Antimicrobial Stewardship Program</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ATHOS	Sistema de Apoio à Atenção Hospitalar
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CLC	Clínica Cirúrgica
ClinCirurHc	Antimicrobianos na Clínica Cirúrgica do HC Campus
ClinCirurHcNRest	Antimicrobianos Não Restritos na Clínica Cirúrgica do HC Campus
ClinCirurHcRest	Antimicrobianos Restritos na Clínica Cirúrgica do HC Campus
ClinCirurUe	Antimicrobianos na Clínica Cirúrgica da UE
ClinCirurUeNRest	Antimicrobianos Não Restritos na Clínica Cirúrgica da UE
ClinCirurUeRest	Antimicrobianos Restritos na Clínica Cirúrgica da UE
ClinMedHc	Antimicrobianos na Clínica Médica do HC Campus
ClinMedHcNRest	Antimicrobianos Não Restritos na Clínica Médica do HC Campus
ClinMedHcRest	Antimicrobianos Restritos na Clínica Médica do HC Campus
ClinMedUe	Antimicrobianos na Clínica Médica da UE
ClinMedUeNRest	Antimicrobianos Não Restritos na Clínica Médica da UE
ClinMedUeRest	Antimicrobianos Restritos na Clínica Médica da UE
CLM	Clínica Médica
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CTI	Centro de Terapia Intensiva
CtiHc	Antimicrobianos no CTI do HC Campus
CtiHcNRest	Antimicrobianos Não Restritos no CTI do HC Campus
CtiHcRest	Antimicrobianos Restritos no CTI do HC Campus
CtiUe	Antimicrobianos no CTI da UE
CtiUeNRest	Antimicrobianos Não Restritos no CTI da UE

CtiUeRest	Antimicrobianos Restritos no CTI da UE
CUCA	Comissão de Uso e Controle de Antimicrobianos
DAF	Divisão de Assistência Farmacêutica
DDD	<i>defined daily dose</i> / dose diária definida
DRS	Departamento Regional de Saúde
FAEPA	Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência
HC Campus	Unidade Campus
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HemTmo	Antimicrobianos na Hematologia/TMO
HemTmoNRest	Antimicrobianos Não Restritos na Hematologia/TMO
HemTmoRest	Antimicrobianos Restritos na Hematologia/TMO
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
ImipCilas	Imipenem/Cilastatina
IPCA	Índice Nacional dos Preços ao Consumidor Amplo
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
NeuroUe	Antimicrobianos na Neurologia da UE
NeuroUeNRest	Antimicrobianos Não Restritos na Neurologia da UE
NeuroUeRest	Antimicrobianos Restritos na Neurologia da UE
NRestHc	Antimicrobianos Não Restritos no HC Campus
NRestUe	Antimicrobianos Não Restritos na UE
OMS	Organização Mundial da Saúde
OrtopHc	Antimicrobianos na Ortopedia do HC Campus
OrtopHcNRest	Antimicrobianos Não Restritos na Ortopedia do HC Campus
OrtopHcRest	Antimicrobianos Restritos na Ortopedia do HC Campus
PipeTazo	Piperacilina/Tazobactam
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
QueimUe	Antimicrobianos na Unidade de Queimados
QueimUeNRest	Antimicrobianos Não Restritos na Unidade de Queimados
QueimUeRest	Antimicrobianos Restritos na Unidade de Queimados
RestHc	Antimicrobianos Restritos no HC Campus
RestUe	Antimicrobianos Restritos na UE
SUS	Sistema Único de Saúde
TMO	Transplante de Medula Óssea
TotalAntim	Antimicrobianos
UCO	Unidade Coronariana
UcoHc	Antimicrobianos na UCO do HC Campus
UcoHcNRest	Antimicrobianos Não Restritos na UCO do HC Campus
UcoHcRest	Antimicrobianos Restritos na UCO do HC Campus
UcoUe	Antimicrobianos na UCO da UE
UcoUeNRest	Antimicrobianos Não Restritos na UCO da UE
UcoUeRest	Antimicrobianos Restritos na UCO da UE
UE	Unidade de Emergência
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1.Introdução	14
2. Objetivos.....	22
2.1. Objetivo geral	23
2.2. Objetivos específicos	23
3. Casuística e Métodos	24
3.1. Local do Estudo	25
3.2. Delineamento do estudo.....	27
3.3. Análise Estatística.....	33
3.4. Comitê de Ética.....	34
4. Resultados	35
4.1. Resultados Descritivos.....	36
4.2. Resultados Estatísticos.....	48
5. Discussão	71
5.1. Análise de custo com a Equipe Médica	72
5.2. Análise de custo e consumo do total de antimicrobianos	72
5.3. Análise de custo e consumo dos antimicrobianos restritos.....	73
5.4. Análise de custo e consumo dos antimicrobianos não restritos.....	77
5.5. Análise por instituto e setores	79
5.6. Limitações e Considerações finais.....	81
6. Conclusões	84
7. Sugestões para trabalhos futuros	86
8. Bibliografia.....	88
Anexos.....	94
Apêndices.....	102

1.Introdução

A relação entre o uso de antibióticos e a emergência e distribuição de resistência antimicrobiana é um fenômeno complexo (OKEKE, 1999; MALIK, BHATTACHARYYA, 2019). Segundo Malik e Bhattacharyya (2019), poucos estudos são capazes de demonstrar dinâmicas de transmissão de resistência, coexistência de cepas resistentes ou mesmo integrar o estudo de resistência com aspectos de desenvolvimento socioeconômico e consumo de antibióticos em países de baixa e média renda.

Os primeiros estudos sobre o assunto descreveram a resistência antimicrobiana relacionada a infecções adquiridas em ambiente hospitalar na Europa e América do Norte (SEMRET, HARAOU, 2019). O relatório “Antibiotic Resistance Threats, in the United States” (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2013), aponta para pelo menos 2.049.442 adoecimentos e 23.000 mortes por ano devido a infecções por germes resistentes, somente nos Estados Unidos (EUA).

No entanto, Semret e Haraoui (2019) referem que a epidemiologia modificou-se na última década. Atualmente, as mais altas taxas reportadas de resistência bacteriana pertencem a países de baixa e média renda, de modo que 90% das mortes atribuídas à resistência ocorre em regiões que já sofrem desproporcionalmente com outras doenças infecciosas e que possuem pouco acesso a antimicrobianos efetivos. Segundo estes mesmos autores, estimativas apontam para 700.000 mil mortes por ano devido a infecções por germes resistentes em todo o mundo, podendo superar o câncer como principal causa de morte nos próximos 30 anos tornando a resistência antimicrobiana nos cenários hospitalar e comunitário um problema global atual e futuro.

Apesar de a resistência bacteriana existir em meio comunitário, a maioria das mortes provocadas por ela ocorrem no contexto dos cuidados à saúde intra-hospitalar (CDC, 2013), de forma que hoje as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são as complicações que mais afetam pacientes hospitalizados (BURKE, 2003). Este autor também refere que dentre as infecções hospitalares, 70% são por microorganismos resistentes a um ou mais antibióticos. Frente a esse cenário, é possível afirmar que a emergência de bactérias multi-droga resistentes é um problema global e que, para determinadas cepas bacterianas, há pouca ou nenhuma opção de tratamento. Isso contradiz o pensamento do final da década de 1960 e início da década de 1970 de que as doenças infecciosas estariam completamente controladas a partir do desenvolvimento bem sucedido dos antimicrobianos (SPELLBERG, 2004).

O trabalho de Speellberg e colaboradores (2004) demonstrou a clara insuficiência no desenvolvimento de antimicrobianos frente a necessidade global atual. Houve redução de 56% na aprovação pelo FDA (US Food and Drug Administration) de novos agentes antimicrobianos entre os anos de 1998-2002, comparado com o período entre 1983-1987. No período mais recente, 7 foram os novos agentes antimicrobianos aprovados, associado a mais 2, aprovados em 2003. Dentre esses 9 medicamentos aprovados desde 1998, apenas 2 possuem novo mecanismo de ação (Linezolida e Daptomicina). Os mesmos autores pesquisaram, no período entre 1980 a 2003, novos medicamentos entre as 15 maiores indústrias farmacêuticas mundiais. Dos novos medicamentos encontrados, somente 31 (10%) são classificados como agentes anti-infecciosos e 5 (1,6%), como novos agentes antibióticos, sendo que nenhum destes possuem mecanismos de ação inéditos.

Além de o arsenal de drogas antimicrobianas poder se tornar limitado em curto período de tempo, Burke (2003) pondera que o comportamento dos profissionais de saúde pode ser um fator agravante, ao se considerar que a infecção cruzada entre pacientes tem como principal mecanismo de transmissão as mãos contaminadas destes profissionais.

Contribuindo para a complexidade da questão da resistência bacteriana, outro aspecto relevante é o uso inadequado de antimicrobianos. A indicação do tratamento, escolha do agente antimicrobiano e duração da terapia podem estar incorretos em até 50% das situações e 30% dos antibióticos prescritos em ambiente hospitalar são desnecessários em setores não críticos (FRIDKIN, 2014).

O guia “Practical Guide to Antimicrobial Stewardship in Hospitals” (BIOMÉRIEUX, 2019) descreve de forma prática e ilustrativa a “regra dos 30%” referente à prescrição de antimicrobianos em um hospital:

- 30% de todos os pacientes hospitalizados recebem antibióticos.
- Até 30% de todas as profilaxias cirúrgicas são inapropriadas.
- Aproximadamente 30% dos custos farmacêuticos são para uso de antibióticos.
- 10 a 30% dos custos farmacêuticos podem ser economizados por programas de uso racional de antimicrobianos.

E ainda completa que mais de 30% dos antibióticos são prescritos de forma inapropriada na comunidade.

No Brasil, os dados são semelhantes. Em estudo realizado em hospital escola terciário de 285 leitos no interior do estado de São Paulo, no ano de 2015, 34,6% de prescrições de antibióticos parenterais foram inapropriadas (KAWANAMI, FORTALEZA, 2011).

A inadequação do uso de antibióticos promove impactos econômicos e contribui para o desenvolvimento e a persistência da resistência antimicrobiana. Nesse contexto, os “*antimicrobial stewardship programmes*” (ASP), em português, “programas de uso racional de antimicrobianos” foram criados na tentativa de promover o uso adequado desses medicamentos. No passado, um dos fatores primordiais para a implantação de tais programas nos hospitais foi a redução de custos (FILE, SRINIVASAN, BARTLETT, 2014).

McGowan e Filand, em 1974, foram os primeiros a implementarem formulários de requisição de justificativa para prescrição de antimicrobianos e os primeiros a relatarem que tal ação reduzia significativamente o gasto com antibióticos (WHITE, 1997). White et al. (1997), estudaram a implementação da obrigatoriedade da requisição de pré-autorização para uso de determinados antibióticos em um hospital de 575 leitos nos EUA, no ano de 1994. De forma geral, houve redução do gasto com antimicrobianos parenterais em \$431.548 (32%) comparando 6 meses de 1994 e 1993.

Outro exemplo das primeiras implementações de métodos para se promover o uso racional de antimicrobiano é do hospital Mercy Catholic Medical Center na Filadélfia, citado em artigos atuais. Na década de 1980, foram implementadas medidas de auditoria e *feedback* neste hospital. A taxa de adesão das recomendações feitas por médicos infectologistas foi de 62,8%, com uma economia estimada de \$9.758,60 em 11 semanas do projeto piloto (HEINEMAN, WATT 1986).

Embora, essa abordagem econômica possa efetivamente atrair administradores hospitalares, tal ênfase pode desviar o foco da principal razão para implementação dos programas. Segundo File, Srinivasan e Bartlett (2014), os objetivos primários dos programas de uso racional de antimicrobianos devem ser melhorar desfechos clínicos, à medida que reduzem os efeitos indesejados do uso de antimicrobianos, incluindo toxicidade, seleção de patógenos, infecções por *Clostridium difficile* e emergência de resistência.

A publicação de Dellit et al. (2007), aponta que nesse sentido, um dos primeiros guias para orientar o uso de agentes antimicrobianos da IDSA (Infectious Diseases Society of America) foi publicado em 1988. Essa mesma sociedade, juntamente com a Society for

Healthcare Epidemiology of America, em 1997, propuseram estratégias para a prevenção de resistência antimicrobiana em hospitais.

O guia (DELLIT, 2007) sugere duas abordagens centrais e fundamentais para os programas de uso racional de antimicrobianos:

1. Auditoria prospectiva com intervenções e *feedback*, com grau de evidência A-I para redução de uso inapropriado de antimicrobianos.
2. Formulários de restrição e pré autorização, com grau de evidência A-II para redução imediata e significativa de uso e custo com antimicrobianos.

Atualmente, o último guia publicado é o de 2016, intitulado “Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America” (BARLAM, 2016). Tal guia compila as atuais recomendações para os ASP, sugerindo as intervenções designadas para melhorar e estimular o uso racional de antibióticos, promovendo a melhor seleção do regime terapêutico, incluindo dosagem, duração de terapia e via de administração.

O guia recomenda fortemente a intervenção de pré autorização e /ou auditoria prospectiva e *feedback* para o uso de antimicrobianos sobre a utilização de nenhuma intervenção. Outras medidas, apesar de possuírem recomendação mais fraca e menor evidência, são indicadas para complementar os programas: atividades de educação passiva, como aulas; guias de acesso rápido e prático contendo algoritmos e prescrições padronizadas baseadas na epidemiologia local e estratégias que estimulem a revisão de prescrição do antimicrobiano pelos prescritores (BARLAM, 2016).

O mesmo guia “Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America” (BARLAM, 2016), pondera que as estratégias principais podem enfrentar algumas desvantagens:

- Pré autorização: pode retardar o início de terapias, há relativa perda de autonomia dos prescritores, há necessidade de recurso em tempo real e pode haver inacurácia de recomendação em caso de falha de comunicação.
- Auditoria prospectiva e *feedback*: conformidade com orientação é voluntária e prescritores podem ser resistentes à troca de antibioticoterapia em casos com boa evolução.

Para se minimizar as desvantagens apontadas é necessário que a equipe responsável por gerenciar o programa de uso racional de antimicrobianos seja capaz de atuar considerando características socioeconômicas e culturais locais bem como tendo o apoio do setor administrativo hospitalar.

Outros autores também consideram que a efetividade das intervenções pode ser subótima se os ASP não considerarem como parte de determinantes, o contexto, a cultura e o comportamento de cada serviço (BENKO, BENNIE, COENEM, 2016).

Levando-se em conta as particularidades entre os países, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou um guia para implementação de ASP em países de baixa e média renda. Referindo que nesses países, os estabelecimentos de assistência à saúde deveriam ter como elementos principais a identificação de ASP como prioridades e endossar o uso apropriado de antibióticos através também do suporte financeiro para essas atividades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Nesse sentido no Brasil, em 2017, houve a publicação da “Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde” (BRASIL, 2017). Tal guia foi desenvolvido para apresentar de maneira abrangente e geral as recomendações para instalação de ASP e cita que:

“A obrigatoriedade de elaboração e implementação de um programa para uso racional de antimicrobianos nos serviços de saúde pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) foi estabelecida na Portaria GM/MS nº 2616, 12/05/1998”.

Ainda que os países em desenvolvimento sejam muitos, revisões sistemáticas sobre o tema incluem artigos provenientes, em sua maioria, de países desenvolvidos. Assim, os resultados de ASP para países em desenvolvimento ainda não estão claros (VAN DIJCK, VLIEGHE, COX, 2018).

Tal cenário da literatura médica, destoa da realidade atualmente apresentada em que os países com mais alto consumo de antimicrobianos e taxas de resistência são os de baixa e média renda como descrito por Semret e Haraoui (2019).

Van Boeckel et al. (2014) avaliaram o padrão de consumo de antibióticos, entre 2000 e 2010, para 16 grupos de antibióticos em 71 países, observando aumento de consumo de 36% em todo o mundo. No entanto, 76% desse aumento global de consumo de antibióticos pode ser

atribuídos aos países do BRIC (Brasil, Rússia, Índia e China). Observaram também que nesse mesmo período, houve aumento da população de apenas 33% para os mesmos países, de forma que outros fatores além da demografia devem explicar o aumento do consumo.

Outro estudo demonstrou, em países de baixa e média renda, que a taxa de consumo de antibióticos aumentou em 77%, de 7.6 para 13.5 DDD/1000 habitantes-dia. Ao mesmo tempo, a taxa de uso em países de alta renda apresentou redução discreta (KLEIN, 2018).

Além da resistência bacteriana e alto consumo de antibióticos, os países em desenvolvimento também sofrem com mais IRAS. Semret e Haraoui (2019) relatam que as taxas de IRAS podem ser 3 vezes maior em países de baixa renda, quando comparadas aos países de alta renda. E apontam também para uma estimativa, considerada subestimada, de que 15% dos pacientes hospitalizados vão desenvolver IRAS em países de baixa e média renda.

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2011, revelou que a prevalência média de IRAS na Europa é de 7,1/100 pacientes, nos EUA é de 4,5/100 pacientes já para países em situação de limitação de recursos, a prevalência pode chegar a 15,5/100 pacientes (ALLEGIANZI, 2011). Estes mesmos autores também exemplificam que no Brasil, a densidade geral de IRAS em Centros de Terapia Intensiva Neonatais é até 9 vezes maior do que a taxa dos EUA.

Allegranzi et al. (2011) questionam quais seriam os fatores determinantes para a alta taxa de IRAS em países em desenvolvimento revelando que países de baixa e média renda, possuem fatores específicos que devem ser estudados.

Exemplos desses fatores são fornecimento irregular de medicamentos, disponibilidade das drogas por fontes ilegais, ações financeiras que afetam a escolha de antimicrobianos, automedicação, má qualidade dos antibióticos, antibióticos vencidos, drogas que não possuem concentração necessária do princípio ativo (OKEKE, 1999). Além disso, as práticas para controle de infecção hospitalar podem ser comprometidas por questões econômicas locais.

A mais atual revisão da Cochrane (DAVEY, 2017) encontrou 221 estudos sobre como médicos que trabalham em ambiente hospitalar prescrevem antibióticos. Dentre eles, 96 estudos são da América do Norte, 87 da Europa, 19 da Ásia e 8 da América do Sul, sendo somente 4 do Brasil. A revisão sistemática de Van Dijk, Vlieghe e Cox (2018), que pesquisou artigos entre 1996 e 2015, sobre intervenções de ASP para pacientes hospitalizados em países de baixa e média renda, incluiu ao final apenas 27 estudos em que apenas 2 são brasileiros.

Diante dos dados apresentados, como outros países em desenvolvimento, o Brasil apresenta poucos trabalhos robustos que consigam descrever o impacto das intervenções dos programas de uso racional de antimicrobianos, bem como possíveis particularidades da realidade brasileira que poderiam ser melhor abordadas caso fossem descritas.

Assim, é de grande importância que estudos sobre intervenções de ASP, consumo de antimicrobianos e resistência antimicrobiana sejam incentivados para que haja melhor enfrentamento dessa crise emergencial para a saúde pública (FILE, SRINIVASAN, BARTLETT, 2014). Tais estudos devem contemplar a realidade dos serviços hospitalares e o tipo de população atendida de cada país. Sabendo adicionalmente que o controle das infecções hospitalares é componente crítico para a segurança do paciente (BURKE, 2003).

Neste contexto, o presente estudo, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, se propõe a realizar análise de custo e consumo de antimicrobianos entre os anos de 2010 a 2018, objetivando avaliar o impacto da obrigatoriedade de se obter a pré autorização para o uso de antimicrobianos específicos, como estratégia de ASP, iniciada em 2014. Tal avaliação tem a finalidade de colaborar para que haja melhor racionalização de custos e estratégias para o controle do uso de antimicrobianos de acordo com a realidade nacional.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar se a medida restritiva do tipo pré-autorização obrigatória para o uso de antimicrobianos específicos promoveu impacto sobre o custo e consumo de antimicrobianos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, por meio de análise de série temporal construída a partir de dados mensais desses parâmetros.

2.2. Objetivos específicos

- Descrever o custo e o consumo anual dos antimicrobianos e avaliar se houve alteração a partir da medida restritiva por categorias:
 - tipo de uso (restrito e não restrito);
 - classe de antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos e antivirais);
 - por local de uso (HC Campus e Unidade de Emergência) e setores selecionados (Centro de Terapia Intensiva, Unidade Coronariana, Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Neurologia e Ortopedia).
- Estimar custo com equipe médica responsável pela discussão de casos e liberação ou não dos antimicrobianos restritos.

3. Casuística e Métodos

3.1. Local do Estudo

O estudo foi conduzido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Tal instituição consiste em hospital universitário de alta complexidade que faz parte de um complexo hospitalar inserido na rede de Atenção Integral à Saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) no Departamento Regional de Saúde (DRS) de Ribeirão Preto, cidade do interior do Estado de São Paulo (HCFMRP, 2019).

Para este estudo foram considerados institutos principais para a coleta de dados: Unidade Campus (HC Campus) e Unidade de Emergência (UE). No ano de 2018, o HC Campus contava com 578 leitos gerais e 67 leitos no Centro de Terapia Intensiva (CTI) e a UE dispunha de 133 leitos gerais e 36 leitos de CTI dentre outros tipos de leito em cada unidade (HCFMRP, 2019).

Os principais institutos foram considerados para análise como um todo e subdivididos em setores específicos, a fim de obter maior detalhamento de custo e consumo.

Abaixo, encontram-se os setores escolhidos para análise:

- Unidade de Terapia Intensiva HC Campus (CTI HC Campus);
- Unidade de Terapia Intensiva Unidade de Emergência (CTI UE);
- Unidade Coronariana HC Campus (UCO HC Campus);
- Unidade Coronariana Unidade de Emergência (UCO UE);
- Clínica Médica HC Campus (CLM HC Campus), composta pelos leitos de internação das clínicas: Imunologia, Dermatologia, Unidade Metabólica, Endocrinologia, Nefrologia, Pneumologia, Geriatria e Clínica Médica geral;
- Clínica Cirúrgica HC Campus (CLC HC campus), composta por leitos de internação das clínicas: Vascular, Proctologia, Urologia, Transplante Hepático, Neurocirurgia, Gastrocirurgia, Torácica, Plástica;
- Clínica Médica Unidade de Emergência (CLM UE);
- Clínica Cirúrgica Unidade de Emergência (CLC UE);
- Setor de Ortopedia HC Campus (Ortopedia HC Campus);
- Setor de Neurologia Unidade de Emergência (Neurologia UE);

- Unidade de Queimados Unidade de Emergência (Unidade de Queimados UE);
- Setor Hematologia/ Transplante de Medula Óssea HC Campus (Hematologia/TMO)

Foi optado por não incluir os leitos da clínica Moléstias Infecciosas no setor de CLM HC Campus pois poderia enviesar a análise do consumo de antimicrobianos pelo próprio perfil dos pacientes internados por essa especialidade.

Atuando nos institutos e setores apresentados, a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) participa ativamente da promoção de medidas para uso racional de antimicrobianos juntamente com a Comissão de Uso e Controle de Antimicrobianos (CUCA) que atua no hospital desde 1993.

A CUCA realiza reuniões mensais e atua no processo de padronização de antimicrobianos para uso intra-hospitalar e criação do “Manual de Antimicrobianos” (HCFMRP, 2019) com protocolos institucionais de tratamento e profilaxias. Além disso, os médicos infectologistas da CCIH/CUCA atuam promovendo as estratégias recomendadas para promoção do uso racional de antimicrobianos como consultoria, auditoria e *feedback* bem como a liberação ou não de antimicrobianos de uso restrito após discussão clínica.

A necessidade de pré-autorização para uso de antimicrobianos restritos foi integrada às outras estratégias formalmente em setembro de 2014 e seu impacto sobre o custo e consumo de antimicrobianos é o motivo deste estudo. A evolução temporal das estratégias da CCIH/CUCA bem como o delineamento do estudo, serão apresentados a seguir.

Para que seja possível a administração de tal complexo hospitalar, realização de estratégias de uso racional de antimicrobianos e a realização de estudos e pesquisas, o HCFMRP dispõe de várias equipes de profissionais e sistemas informacionais complexos. Alguns deles foram essenciais para o presente estudo.

O serviço da Divisão de Assistência Farmacêutica (DAF) e Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) é responsável pelo controle de medicamentos do hospital. A DAF disponibiliza para os servidores uma lista de medicamentos padronizados no HCFMRP-USP, sendo a última atualização a do ano de 2019 (Anexo A). Tal lista contém todos os antimicrobianos de uso sistêmico disponíveis para a prescrição no ambiente hospitalar. Para a padronização desses antimicrobianos, deve-se obter aprovação da CUCA, órgão responsável também por divulgar lista de antimicrobianos de uso restrito da instituição. Para tal controle

fino tal divisão mantém dados minuciosos da utilização de medicamentos utilizando internamente o Sistema Gestão de Materiais.

A seção de Dados Médicos (vinculada ao Serviço de Arquivo Médico do HCFMRP-USP) é capaz de realizar relatórios robustos a partir da compilação das informações nos vários sistemas utilizados, dentre eles o Sistema de Apoio à Atenção Hospitalar (ATHOS). Nele podem ser encontrados por exemplo, informações demográficas, clínicas, laboratoriais e medicamentos prescritos para cada paciente atendido no serviço dentre outras dezenas de informações.

3.2. Delineamento do estudo

Realizado estudo retrospectivo observacional a partir de banco de dados obtidos por diferentes setores e sistemas do HCFMRP-USP.

Tais dados foram colhidos para cada mês entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018. Tal período foi motivado pelo objetivo do trabalho em avaliar consumo e custo de antimicrobianos entre os períodos pré e pós medidas restritivas, respectivamente, janeiro de 2010 a agosto de 2014 e setembro de 2014 a dezembro de 2018. A Figura 1 ilustra o delineamento temporal do estudo.

No primeiro período, a equipe médica da CCIH/CUCA manteve a realização de estratégias de consultoria, auditoria e *feedback*. Bem como medidas educativas como o guia de tratamentos e profilaxias, Manual de Antimicrobianos da CUCA (HCFMRP, 2019), e visitas do médico infectologista a setores críticos como CTI e Hematologia/TMO. Além disso, alguns antimicrobianos eram considerados de uso excepcional ou especial, no entanto, havia flexibilidade de uso desses medicamentos uma vez que a discussão com infectologistas era disponível apenas em horário comercial e poderia haver prescrições e alterações terapêuticas sem necessidade de autorização prévia.

A partir de setembro de 2014, a mesma equipe manteve todas as estratégias já realizadas e a estratégia restritiva foi integrada ao pacote de medidas. Esta estratégia pressupõe que o médico da CCIH/CUCA possui autonomia e autoridade definitiva para restringir ou liberar o uso de antimicrobianos específicos agora considerados restritos ou de uso excepcional.

A partir de então, a dispensação do antimicrobiano restrito pela farmácia é feita apenas após a pré-autorização da CCIH, mediante a discussão do caso clínico entre o médico prescritor

solicitante e o médico infectologista. Para tal, foram criados plantões à distância para contato telefônico 24 horas por dia, 7 dias por semana.

O segundo período representa, portanto, a utilização de várias estratégias de forma simultânea: a continuação da consultoria e auditoria, visitas e guia de antimicrobianos e a medida restritiva.

Figura 1. Delineamento temporal do estudo.

Para a avaliação do consumo e custo dos antimicrobianos, foram solicitados à DAF os seguintes dados: código do medicamento, nome genérico do medicamento, mês de referência, centro de custo solicitante, idade do paciente (no momento da utilização do medicamento) quantidade do medicamento fornecida para cada paciente em frascos/ unidades, preço unitário pago para cada unidade fornecida e centro de custo atendente.

Tais dados foram gerados a partir do Sistema Gestão de Materiais, utilizados para gerenciamento interno da farmácia e chegaram ao pesquisador em formato de planilha do Excel, como exemplificado nos Apêndices A e B.

Foram considerados para o estudo 15 antimicrobianos padronizados de uso restrito do hospital a partir da lista de medicamentos restritos do HCFMRP em sua última atualização, também contidos no Anexo A e Manual de Antimicrobianos da CUCA (HCFMRP, 2019). Dentre os antimicrobianos padronizados de uso sistêmico, mas não restritos, foram escolhidos oito para análise. As razões para a escolha destes antibióticos foram: apresentar pelo menos uma das seguintes características de importância clínica, alto consumo, potencial para promover resistência e espectro de ação restrito. O Apêndice C contém descritos os antimicrobianos

selecionados para o estudo bem como suas respectivas formulações disponíveis para uso neste hospital.

Para compor o modelo de análise foram obtidos dados do Centro de Recursos Humanos do HCFMRP-USP referentes ao custo com equipe médica durante o período analisado. Foram fornecidos aos pesquisadores o valor total da folha de pagamento, considerando encargos e provisões do quadro total de profissionais médicos que exerceram funções dentro da CCIH, bem como a média mensal de plantões realizados pela equipe médica e o respectivo valor médio pago com sua variação ao longo dos anos.

3.2.1. Custo com os Antimicrobianos

O custo com os medicamentos foi estimado baseado na dispensação da DAF e optou-se pela inclusão de todos os medicamentos fornecidos para pacientes, independentemente da idade ou local de consumo, mesmo aqueles que não correspondiam a unidades de internação, por exemplo setores de hospital-dia. A fim de garantir uma dimensão real e global do custo hospitalar com tais medicamentos.

Os custos dos medicamentos variam de acordo com os modelos de compra realizados. A farmácia deste serviço, respeitando a Lei Federal nº 8.666, de 21 de junho de 1993, realiza licitações para compra de medicamentos, promovendo a concorrência e garantindo a proposta mais vantajosa para a administração. Na necessidade de compras emergenciais para suprir uma demanda momentânea, pode-se realizar a compra a partir da dispensa de licitação.

Para a presente avaliação econômica, foi utilizado o método de microcusteio para coleta de dados de custo. Tal método permite um maior nível de detalhamento por se basear em dados primários e é mais indicado para estudo de serviços mais complexos (BRASIL, 2014). Assim, para este estudo foram obtidos em detalhes, através de planilhas fornecidas pela Divisão de Assistência Farmacêutica, o consumo unitário de cada antimicrobiano por paciente para cada mês estudado, bem como os preços unitários em reais (R\$).

Após a coleta dos dados, realizamos primeiramente a correção para a inflação dos preços unitários. Para tal, foram obtidos os valores do Índice Nacional dos Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) para cada mês, com início da série histórica em janeiro de 2010, através do site do IBGE (IBGE, 2019). Os valores unitários foram atualizados para o valor do último mês a ser analisado, dezembro de 2018, a partir da multiplicação do valor unitário pelo valor da inflação para cada mês referente.

Para a realização dos demais cálculos e análises estatísticas, estabeleceu-se uma unidade mínima de análise, o custo total por paciente, através da multiplicação dos valores unitários corrigidos para a inflação pela quantidade total fornecida para cada paciente. Cada cálculo foi realizado mensalmente e para cada antimicrobiano em separado.

A partir do custo total por paciente por antimicrobiano foi possível acessar o custo mensal para cada antimicrobiano e compila-los para diferentes análises: (1) custo total com antimicrobianos; (2) custo total com antimicrobianos por categoria: restritos e não restritos; (3) custo total por classe de antimicrobianos: antifúngicos, antivirais, antibióticos; (4) custo total por instituto: HC Campus e Unidade de Emergência; (5) custo total por setores específicos. Para cada diferente análise dos custos totais foram obtidos relatórios mensais e anuais.

Durante o período estudado, a partir de 2016, houve a implementação de uma parceria do HCFMRP-USP com o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF, 2017) do Ministério da Saúde Federal.

O programa inclui o ressarcimento de formulações específicas de Anfotericina B, sendo Anfotericina B Lipossomal para tratamento de Leishmaniose e Anfotericina B Complexo Lipídico para tratamento de Micoses Sistêmicas Endêmicas (Paracoccidioidomicose, Histoplasmoze, Criptococose, Coccidioidomicose), de implantação (Esporotricose, Cromomicose e Micetomas) e oportunistas (Aspergilose, Candidíase Sistêmica, Fusariose e Mucormicose). O ressarcimento é realizado desde que solicitado por meio de formulário devidamente preenchido (Anexo B e C).

Como tal política poderia provocar viés de redução de custos, sem que essa redução tenha sido provocada diretamente pela intervenção da CCIH de restrição de alguns antimicrobianos, foram estipulados dois cenários para a análise de custo dos antimicrobianos.

No cenário 1 ou real, o custo foi analisado considerando os ressarcimentos para as formulações de Anfotericina, descritos anteriormente. Ou seja, na somatória geral para formulação dos custos, foram considerados frascos de anfotericinas comprados pelo HCFMRP-USP. Os frascos ressarcidos, embora com preço de nota fiscal registrados em tabela fornecida pela DAF, foram excluídos, por terem sido doados em seu valor integral pelo Ministério da Saúde através do programa de ressarcimento.

Para o cenário 2, foi realizada a projeção de custo para o hospital caso a política de ressarcimento não fosse praticada, estimando o valor gasto com as formulações de anfotericina

se tais medicamentos tivessem que ser adquiridos na íntegra pelo hospital com o preço de mercado.

Para compor o segundo cenário da forma mais fidedigna possível, foram considerados os valores em seus preços máximos para venda com ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) de 0% para os medicamentos Anfotericina B Lipossomal e Anfotericina B Complexo Lipídico para os anos 2016, 2017 e 2018. Tais dados foram obtidos através das tabelas do CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) disponibilizados pela ANVISA (BRASIL, 2016, 2017, 2018).

Os preços máximos foram ajustados de acordo com os outros valores sabidamente praticados para compra por este serviço em 2015 e 2019, de forma que foi utilizado 80% do valor para Anfotericina B Lipossomal e 70%, para Anfotericina B Complexo Lipídico. Para finalizar os ajustes, os valores foram corrigidos para inflação. Os valores finais de preço projetados encontram-se no Apêndice D.

3.2.2. Consumo dos Antimicrobianos

Para a avaliação de consumo de antimicrobianos selecionados foram considerados todos os pacientes de centros de custo de internação no HC Campus e na Unidade de Emergência do complexo HCFMRP-USP com critério de exclusão a idade < 18 anos. A decisão da exclusão foi motivada pela metodologia de cálculo para determinar o consumo, em que se utiliza dosagem padronizada de medicamentos para indivíduos adultos, DDD (dose diária definida) (WHO, 2018).

Existem diversas metodologias para avaliação de consumo de medicamentos e para o presente estudo optou-se pela metodologia do DDD (*defined daily dose*) definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a dose média de manutenção diária de cada medicamento utilizado para a suas principais indicações em adultos (WHO, 2018).

É necessário que os medicamentos avaliados sejam classificados pelo sistema ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) desenvolvido pelo WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO, 2018). Para cada medicamento e rota de administração é possível encontrar na plataforma online o respectivo valor de DDD.

Após escolha dos antimicrobianos a partir da lista institucional do HCFMRP -USP para o presente estudo, cada medicamento foi classificado pelo sistema de classificação ATC e assim encontrado o valor de DDD respectivo.

A metodologia ATC/DDD passa por revisões periódicas, de forma que os valores de referência de DDD podem sofrer modificações ao longo do tempo. Devido ao longo período temporal a ser analisado, optamos por utilizar valores de referência que melhor representariam a série histórica, possibilitando comparação ao longo do tempo sem o viés da modificação do valor de referência. De forma, padronizamos o uso do DDD versão 2017 para todo o período. Tais dados foram obtidos através da página do “ATC/DDD Index 2019”, ajustando-se os valores para 2017 pelos dados de alterações entre os anos 2005-2019 encontrados no mesmo endereço da internet (WHO,2018).

O Apêndice E foi confeccionado a partir dos códigos dos medicamentos no HCFMRP-USP, tipo de uso (restrito e não restrito), código do medicamento pela classificação ATC e valores de referência do DDD utilizados.

Para o cálculo do DDD de medicamentos utilizados em caráter ambulatorial é recomendada a apresentação dos resultados por 1000 habitantes-dia. Para utilização hospitalar, sugere-se a apresentação em 100 pacientes-dia ou 100 admissões, no entanto, a maioria dos estudos encontrados na literatura apresentam seus resultados em DDD/1000 pacientes-dia. Motivo pelo qual, optamos por tal apresentação, garantindo a possibilidade de comparação com outras instituições.

O cálculo do DDD/1000 pacientes-dia foi realizado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{DDD /1000 pacientes-dia} = \frac{\text{consumo (C) do antimicrobiano (em gramas)} \times 1000}{\text{DDD(WHO) x pacientes-dia por período (P)}}$$

O valor C, consumo do antimicrobiano em gramas foi obtido através da multiplicação do total das unidades, frascos ou comprimidos pela quantidade do componente do antimicrobiano existente nelas. Exceto para os medicamentos Anfotericina B Lipossomal, Anfotericina B Desoxicolato e Anfotericina B Complexo Lipídico, em que a quantidade permaneceu em miligramas, já que o valor do DDD para tais medicamentos é representado em miligramas.

O número de pacientes-dia por período foi obtido junto a Seção de Dados Médicos. Chegando ao pesquisador em formato de relatórios mensais por unidade de internação para os institutos HC Campus e Unidade de Emergência. O número total de pacientes-dia dos institutos

foi filtrado para pacientes com idade > 18 anos e para análise por setor, foram considerados apenas aqueles setores com internação de adultos.

Para cada cálculo os valores de C e P respeitaram os setores analisados e os períodos, permitindo o cálculo mensal e anual do: (1) consumo total por antimicrobiano; (2) consumo total por categoria: restritos e não restritos; (3) consumo total por classe de antimicrobianos: antifúngicos, antivirais, antibióticos; (4) consumo total por instituto: HC Campus e Unidade de Emergência; (5) consumo total por setores específicos.

3.2.3. Custo com Equipe Médica da CCIH

Considerado para tal coleta os médicos contratados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) dentre os períodos de janeiro de 2010 a dezembro de 2018. A relação de médicos, bem como a carga horária cumprida por cada um foi obtida em conjunto com a Divisão de Recursos Humanos do HCFMRP.

Em posse dessas informações a Seção de Custos da Assessoria Técnica foi capaz de nos fornecer os dados de custo total anual com a folha de pagamento, considerando encargos e provisões da equipe médica.

Também foram obtidos dados sobre o número de plantões mensais realizados à distância pelos médicos da CCIH a partir de outubro de 2014. Tais plantões são pagos pelo HCFMRP e FAEPA (Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência). Sendo que a primeira instituição é responsável pelo pagamento de 20 plantões por mês e a segunda, pelo pagamento do excedente mensal de plantões.

Os setores de Recursos Humanos das respectivas instituições forneceram dados de média de número de plantões mensais, valor unitário por plantão e a porcentagem de encargos sobre a folha de pagamento.

Com posse desses dados, foi confeccionada tabela de custo mensal com equipe médica, posteriormente corrigido para inflação com os mesmos índices de inflação (IPCA) utilizados previamente.

3.3. Análise Estatística

Foi realizada análise estatística dos dados mensais de custo e consumo dos antimicrobianos entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018 aplicando-se a técnica de segmentação binária para busca de pontos de mudanças nas médias de custo ou consumo nas séries temporais estudadas.

As análises foram realizadas no programa R (R CORE TEAM, 2016) utilizando-se o pacote “changepoint” (KILLICK, HAYNES, ECKLEY, 2016). Também através desse pacote foram criados os gráficos para cada variável contendo os possíveis pontos de mudança nas séries temporais.

3.4. Comitê de Ética

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP-USP. A aprovação foi relatada pelo parecer de número 3.365.094 do dia 03 de junho de 2019 e divulgado pelo processo HCRP nº 6211/2019 (Anexo D).

4. Resultados

4.1. Resultados Descritivos

4.1.1. Custo cenário 1

A análise geral dos custos com os diversos antimicrobianos, também divididos em suas classes de ação (Antifúngicos, Antivirais e Antibióticos) demonstrou tendência a aumento progressivo de 2010 até 2014, durante a fase pré restrição, redução durante os primeiros anos pós implementação da medida, no entanto, tendência de novo aumento de custos em 2018.

4.1.1.1. Custo por antimicrobianos

Dentre os dados de custo, a Tabela 1 demonstra o ápice de custo com o total dos antimicrobianos estudados em 2014, R\$ 13.037.610,00. Revelando um aumento de 113,5% em relação a 2010. No entanto, em relação a 2018, houve redução de 60%, cujo custo total foi de 5.227.986, ficando próximo ao gasto de 2010, R\$ 6.108.453.

Tabela 1. Custo anual por antimicrobiano em reais (R\$).

Medicamentos	Pré Restrição				Início da Restrição	Pós Restrição			
	2010	2011	2012	2013		2015	2016	2017	2018
Anfotericina B Complexo Lipídico ¹	--	--	--	--	--	210.804	--	--	--
Anfotericina B Desoxicolato ²	15.344	15.047	12.772	12.787	9.980	11.482	17.329	6.407	4.382
Anfotericina B Lipossoma ²	2.327.006	2.763.955	4.543.029	4.181.182	4.173.021	4.543.336	567.162	2.739	167.711
Micafungina	--	--	286	115.205	171.660	165.378	200.160	372.391	522.278
Voriconazol ³	989.732	909.490	2.282.984	3.945.008	4.429.141	1.349.047	846.422	808.317	725.505
Total Antifúngicos	3.332.082	3.688.492	6.839.071	8.254.182	8.783.803	6.280.047	1.631.073	1.189.854	1.419.877
Ganciclovir ⁴	213.854	189.080	127.118	239.217	349.330	380.339	432.232	322.482	429.478
Total Antivirais	213.854	189.080	127.118	239.217	349.330	380.339	432.232	322.482	429.478
Amicacina	11.054	9.233	12.702	13.089	33.321	31.080	15.102	10.105	7.116
Ampicilina/Sulbactam	18.280	7.972	14.945	12.811	87.199	84.400	61.716	21.875	26.500
Daptomicina	--	3.213	3.373	20.370	21.403	21.137	6.763	12.342	36.331
Ertapenem	155.894	195.507	118.285	158.624	199.505	90.872	65.452	91.720	181.380
Levofloxacino ³	7.701	9.208	6.783	7.460	7.833	5.453	4.713	4.297	5.480
Linezolida ³	245.362	287.199	475.489	197.725	350.457	204.947	225.043	78.349	35.996
Piperacilina/Tazobactam	26.777	41.470	30.931	80.348	137.277	273.775	346.274	210.917	207.288
Polimixina B	181.373	174.511	36.439	341.479	722.377	533.543	244.310	201.006	258.612
Tigeciclina	240.160	243.028	286.153	703.991	799.109	729.517	481.256	567.202	1.007.335
Total Antibióticos	886.601	971.339	985.098	1.535.896	2.358.480	1.974.724	1.450.628	1.197.812	1.766.037
Total Antimicrobianos Restritos	4.432.537	4.848.911	7.951.287	10.029.294	11.491.613	8.635.110	3.513.934	2.710.148	3.615.392
Cefepima	187.535	164.797	130.691	138.428	402.394	246.628	153.471	140.052	146.344
Ceftriaxona	32.978	34.445	33.918	41.412	64.315	131.873	104.278	40.641	48.250
Ciprofloxacino ³	87.765	70.309	47.439	41.161	53.349	58.662	42.539	367.846	457.487
Gentamicina	29.130	24.590	36.133	16.746	20.015	22.203	23.566	14.879	18.117
Imipenem/Cilastatina	260.425	88.929	26.064	14.540	21.779	4.535	3.960	2.519	3.316
Meropenem	725.569	739.296	924.978	693.284	695.470	672.259	695.809	695.111	680.336
Teicoplanina	129.611	113.908	106.441	89.975	88.874	66.199	73.492	57.906	52.863
Vancomicina	222.902	196.016	254.601	142.468	199.801	210.180	313.580	219.959	205.881
Total Antimicrobianos Não Restrito	1.675.916	1.432.290	1.560.265	1.178.014	1.545.997	1.412.538	1.410.695	1.538.912	1.612.594
Total Antimicrobianos	6.108.453	6.281.201	9.511.552	11.207.308	13.037.610	10.047.648	4.924.629	4.249.060	5.227.986

Notas:¹Frasco 100mg.²Frasco 50mg.³Valor inclui cálculo para formulação via injetável (EV) e via oral (VO).⁴Valor inclui cálculo para formulação injetável em frascos e bolsas.

Individualmente os antimicrobianos em 2018 que mais geraram gasto para a administração do HCFMRP-USP foram: Tigeciclina, R\$ 1.007.335, Voriconazol, R\$ 725.505, Meropenem, R\$680.336, Micafungina, R\$ 522.278, Ciprofloxacino, R\$ 457.487, Ganciclovir, R\$429.478 e Polimixina B, R\$ 258.612. Destacando que dois dos antimicrobianos que apresentaram maior gasto em 2018 são de uso não restrito, Meropenem e Ciprofloxacino.

Houve uma queda com o custo para antibióticos restritos entre 2014, ano da implementação da restrição quando comparado ao ano de 2018, de R\$ 2.358.480 para R\$ 1.766.037 (redução de 25,1%).

Podemos observar tal tendência para Tigeciclina. No entanto, destaca-se que o gasto com essa medicação apresentou aumento expressivo entre 2017 e 2018, de R\$ 567.202 para R\$ 1.007.335.

Outros dois medicamentos com maior gasto são Piperacilina/Tazobactam e Polimixina B como pode ser observado na Tabela 1, embora com valores dos anos mais atuais, bem menores do que o da Tigeciclina.

O Ganciclovir, único antiviral restrito demonstra aumento de custo até 2014, mas com pouca alteração a partir de então, mantendo-se variações estáveis com o gasto para tal medicamento até 2018.

Houve queda pouco evidente dos gastos com antibióticos de uso não restrito, que apresentaram discreta queda no período pós-restrição e novo aumento de custos em 2018.

Como é possível avaliar na Tabela 1, os medicamentos Meropenem e Ciprofloxacino encontram-se entre os que mais geraram gasto para o hospital durante toda a série temporal, sendo seus gastos em 2018, superiores aos gastos com os antibióticos restritos. Sendo que houve aumento expressivo do gasto com Ciprofloxacino entre os anos de 2017 e 2018, partindo de um gasto de R\$42.539 em 2016 para R\$ 457.487 em 2018.

Destaque também para pico de gasto com o medicamento Cefepima em 2014 de R\$ 402.394 com subsequente queda nos próximos anos.

No entanto, a maior parte do custo hospitalar dentre os antimicrobianos estudados tem como origem o gasto com a classe de antifúngicos. Em 2014, os gastos com antifúngicos compreenderam R\$ 8.783.803, reduzido para R\$ 1.189.854 em 2017. No entanto, houve aumento de 19,3% de 2017 para 2018, em que o custo foi de R\$ 1.419.877 (Tabela 1).

No período pré restrição, podemos observar relativa estabilidade de preços entre 2010 e 2011 e que houve aumento importante do gasto com Anfotericina B Lipossomal e Voriconazol entre 2011 e 2012, padrão esse praticamente mantido até 2014.

Destaca-se que o hospital iniciou a utilização de Anfotericina B Complexo Lipídico em 2015 realizando a primeira compra naquele ano. A partir de então, pela política do ressarcimento, o hospital teve todo o consumo dessa formulação através de frascos ressarcidos pelo Ministério da Saúde, o que significou zero gastos na compra deste medicamento em 2016, 2017 e 2018.

O ressarcimento não atingiu integralmente as compras da formulação Anfotericina B Lipossomal, tendo havido gastos com a medicação entre 2016 e 2018. Em 2015 o gasto foi de R\$4.543.336 e em 2016 de R\$ 567.162. Compras relacionadas a esse medicamento somaram R\$2.739 em 2017, com aumento para R\$167.711 em 2018.

O padrão de gasto com o Voriconazol é semelhante ao da Anfotericina B Lipossomal. Houve aumento de gasto com tal medicação até 2014, R\$ 4.429.141 e a partir de então é observada redução do gasto anual, chegando a R\$725.505 em 2018.

4.1.1.2. Custo por instituto

De maneira geral, a Tabela 2 demonstra uma tendência a redução dos custos com antimicrobianos restritos em ambos os institutos, HC Campus e UE a partir de 2014, mas com leve aumento quando se comparado os últimos dois anos, 2017 e 2018. A mesma tendência pode ser observada para os antimicrobianos não restritos para ambos os institutos.

É possível observar também nesta tabela que ambos os institutos apresentam aumento de gasto com antimicrobianos restritos entre 2011 e 2012 com permanência dessa elevação até 2014 e posterior queda.

O instituto HC Campus, durante toda a série temporal apresenta custo total maior do que a UE tanto para os antimicrobianos restritos quanto para os não restritos. Em 2014 o gasto com antimicrobianos no HC Campus foi 5,22 vezes maior do que o gasto da UE (R\$ 10.941.582 versus R\$2.096.028), no entanto, em 2018 essa relação reduziu-se para 3,34 (R\$ 4.023.820 versus R\$ 1.204.166).

Tabela 2. Custo anual por Instituto em reais (R\$).

Institutos	Pré Restrição				Início da Restrição		Pós Restrição		
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Restritos	3.880.160	4.305.498	7.021.687	8.653.945	9.978.742	7.562.038	2.926.639	2.227.552	3.036.359
Não Restritos	995.005	845.475	942.113	696.263	962.840	873.345	907.533	963.223	987.461
Total HC Campus	4.875.165	5.150.973	7.963.800	9.350.208	10.941.582	8.435.383	3.834.172	3.190.775	4.023.820
Restritos	552.378	543.413	929.600	1.375.349	1.512.871	1.073.072	587.295	482.596	579.033
Não restritos	680.911	586.815	618.153	481.752	583.157	539.193	503.161	575.689	625.133
Total Unidade de Emergência	1.233.289	1.130.228	1.547.752	1.857.100	2.096.028	1.612.265	1.090.457	1.058.286	1.204.166
Total Geral	6.108.453	6.281.201	9.511.552	11.207.308	13.037.610	10.047.648	4.924.629	4.249.060	5.227.986

Para o instituto HC Campus o gasto com antimicrobianos restritos é muito maior do que os não restritos, na ordem de 3,07 vezes em 2018, para o instituto UE tais gastos praticamente se equiparam e em 2018, o gasto com antimicrobianos não restritos foi levemente superior do que restritos, sendo a relação entre eles muita próxima a 1.

4.1.1.3. Custo por setores

O custo também foi analisado comparando-se alguns setores específicos dentro da instituição. A tabela 3 demonstra o custo anual por setores selecionados entre 2010 até 2018. Demonstrem a tendência geral previamente observada em que houve aumento dos custos até 2014 com redução dos anos subsequentes e novo aumento observado no ano de 2018. As Unidades Coronarianas (UCOs) do HC Campus UE, mantiveram custos relativamente estáveis durante todo o período e mais baixos, quando comparados aos outros setores. A Unidade de Queimados da UE apresentou um custo de R\$ 131. 287 em 2014, diferentemente dos demais anos em que o custo com esse setor não ultrapassou R\$ 47.031.

Tabela 3. Custo anual por setores em reais (R\$).

Setores	Pré Restrição				Início da Restrição	Pós Restrição			
	2010	2011	2012	2013		2014	2015	2016	2017
HC Campus									
Clínica Cirúrgica	300.955	234.211	272.605	259.308	264.927	450.239	364.416	326.408	376.007
Clínica Médica	491.800	632.216	955.412	714.625	1.426.574	1.009.421	332.462	428.792	375.869
CTI	485.161	412.502	730.317	541.970	968.685	878.763	428.250	475.249	523.821
Hematologia/TMO	1.457.358	1.352.703	2.163.949	2.927.595	1.434.766	1.652.221	847.749	720.044	571.055
Ortopedia	226.365	239.716	216.242	363.880	336.951	357.795	200.880	214.942	416.109
UCO	56.800	51.930	47.298	22.081	58.777	39.919	62.138	44.922	61.855
Unidade de Emergência (UE)									
Clínica Cirúrgica	188.406	154.998	151.654	228.971	224.343	252.660	164.272	257.048	254.432
Clínica Médica	272.517	223.013	463.542	540.175	444.873	319.097	270.578	154.416	182.262
CTI	444.275	414.373	493.168	419.433	477.670	433.339	262.658	294.915	358.636
Neurologia	125.324	131.676	128.124	182.922	178.812	262.565	116.020	88.235	153.567
UCO	7.376	11.700	10.017	49.037	36.056	35.768	30.533	18.577	14.320
Unidade de Queimados	26.812	37.014	47.031	16.745	131.287	10.506	14.710	43.471	21.256

O setor de Neurologia da UE possui custos durante o período um pouco abaixo dos encontrados para os setores de Clínica Médica e Clínica Cirúrgica do mesmo instituto.

Podemos observar que o setor Hematologia/TMO, durante toda a série temporal, foi o que mais gerou custos com os antimicrobianos estudados nesta casuística. Em 2013, apresentou custo de R\$ 2.927.595, maior custo anual da série temporal e em 2018, representou 14,2% do custo total do HC Campus, com gasto total de R\$ 571.055.

Dentre os setores que geraram mais custos, a maioria encontra-se no instituto HC Campus. O segundo setor em maior geração de custo foi o CTI do HC Campus, com custo total em 2018 de R\$ 523.821, seguido da Ortopedia do HC Campus – R\$ 416.109, Clínica Cirúrgica do HC Campus – R\$ 376.007, Clínica Médica do HC Campus – R\$ 375.869 e CTI da UE – R\$358.636.

4.1.2. Custo cenário 2

Na tabela 4, é possível observar pela comparação entre os custos do cenário 1 e do cenário 2, correspondente ao cenário de projeção dos valores gastos com as formulações Anfotericina B Lipossomal e Anfotericina B Complexo Lipídico, que houve economia importante com tais medicamentos a partir da política de ressarcimento, iniciada em 2016.

Para a Anfotericina B Complexo Lipídico, segundo a estimativa deste trabalho, a economia em 2018 seria de R\$1.716.975 e para a Anfotericina B Lipossomal em 2016, poderia ter sido de R\$ 1.517.173.

Tabela 4. Comparação custo anual entre cenário 1 e projetado, cenário 2, em reais (R\$).

Medicamentos	Pré Restrição				Início da Restrição	Pós Restrição			
	2010	2011	2012	2013		2015	2016	2017	2018
Anfotericina B Complexo Lipídico ¹ (Cenário 1)	--	--	--	--	--	210.804	--	--	--
Anfotericina B Complexo Lipídico ¹ (Cenário 2)	--	--	--	--	--	210.804	213.316	1.270.577	1.716.975
Anfotericina B Lipossomal ² (Cenário 1)	2.327.006	2.763.955	4.543.029	4.181.182	4.173.021	4.543.336	567.162	2.739	167.711
Anfotericina B Lipossomal ² (Cenário 2)	2.327.006	2.763.955	4.543.029	4.181.182	4.173.021	4.543.336	2.084.335	648.617	1.108.423

Notas:

¹Frasco 100mg.

²Frasco 50mg.

4.1.3. Consumo

4.1.3.1. Consumo por antimicrobianos

A mesma tendência observada para o custo dos antimicrobianos pode ser observada na tabela 5 em linhas gerais para o consumo em DDD/1000-pacientes-dia dos antimicrobianos estudados: há um aumento de consumo até 2014, ano de implementação da restrição. Alguns demonstraram consumo relativamente estável para o período pré-restrição: Ganciclovir, Levofloxacino, Ciprofloxacino.

Tabela 5. Consumo anual por antimicrobiano em DDD/1000 pacientes-dia.

Medicamentos	Código ATC	Pré Restrição				Início da Restrição	Pós Restrição			
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Anfotericina B Complexo Lipídico ¹	J02AA01	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8	1,2	11,6	17,3
Anfotericina B Desoxicolato ²	J02AA01	7,4	4,5	3,0	1,6	2,4	3,1	3,9	1,0	0,9
Anfotericina B Lipossoma ²	J02AA01	25,8	32,8	46,3	35,2	40,4	26,4	13,3	4,5	7,6
Micafungina	J02AX05	0,0	0,0	0,0	1,8	3,3	2,5	2,9	5,7	7,3
Voriconazol ³	J02AC03	5,6	4,1	9,1	14,1	16,3	8,3	6,1	16,8	21,4
Total Antifúngicos		38,8	41,4	58,3	52,7	62,4	43,1	27,4	39,7	54,5
Ganciclovir ⁴	J05AB06	13,8	12,8	15,8	10,9	7,9	9,1	9,2	6,8	10,0
Total Antivirais		13,8	12,8	15,8	10,9	7,9	9,1	9,2	6,8	10,0
Amicacina	J01GB06	16,1	16,9	24,7	24,7	30,5	25,6	10,8	8,1	11,2
Ampicilina/Sulbactam	J01CR01	9,7	5,6	11,3	10,0	15,4	13,3	11,5	6,5	11,4
Daptomicina	J01XX09	0,0	0,1	0,1	0,5	0,6	0,7	0,2	0,4	1,2
Ertapenem	J01DH03	2,7	3,2	1,8	2,2	3,0	1,4	1,0	1,5	3,1
Levofloxacino ³	J01MA12	5,7	9,0	8,6	8,3	9,1	7,2	7,6	7,9	9,3
Linezolida ³	J01XX08	2,3	2,5	3,8	1,3	3,0	1,8	1,9	2,0	2,0
Piperacilina/Tazobactam	J01CR05	4,8	7,2	6,4	10,3	14,4	15,3	18,3	17,5	17,0
Polimixina B	J01XB02	8,5	9,0	1,8	6,6	20,9	18,4	18,6	17,0	21,2
Tigeciclina	J01AA12	3,2	3,4	3,8	9,0	11,5	10,7	7,2	8,8	15,3
Total Antibióticos		53,0	56,8	62,2	73,0	108,4	94,4	77,2	69,8	91,6
Total Antimicrobianos Restritos		105,6	111,0	136,4	136,5	178,7	146,6	113,8	116,3	156,1
Cefepima	J01DE01	129,9	127,5	108,8	97,2	92,5	90,5	90,7	89,2	98,4
Ceftriaxona	J01DD04	54,4	65,3	65,3	78,8	84,3	86,0	89,1	92,4	89,3
Ciprofloxacino ³	J01MA02	71,9	71,8	71,9	68,9	72,6	73,0	64,6	74,2	69,8
Gentamicina	J01GB03	6,1	4,4	7,8	8,3	11,2	16,2	29,1	26,8	24,7
Imipenem/Cilastatin	J01DH51	10,7	4,3	1,4	1,2	1,8	0,4	0,2	0,2	0,2
Meropenem	J01DH02	68,0	74,5	84,8	84,0	84,9	94,8	109,1	109,0	121,1
Teicoplanina	J01XA02	11,4	11,5	13,0	11,7	8,0	5,3	8,0	6,4	5,7
Vancomicina	J01XA01	40,2	42,2	44,9	52,0	54,7	58,9	59,0	57,8	66,4
Total Antimicrobianos Não Restritos		392,6	401,7	398,0	402,0	410,0	425,2	449,9	455,9	475,7
Total Antimicrobianos		498,2	512,7	534,4	538,5	588,8	571,8	563,6	572,2	631,8

Notas:

¹Frasco 100mg.²Frasco 50mg.³Valor inclui cálculo para formulação via injetável (EV) e via oral (VO).⁴Valor inclui cálculo para formulação injetável em frascos e bolsas.

Os antifúngicos, no período pós restrição, apresentaram redução de consumo: de 62,4 DDD/1000 pacientes-dia em 2014 para 54,5 DDD/ 1000 pacientes-dia em 2018, redução em 12%, principalmente pela redução do consumo da Anfotericina B Lipossomal.

Podemos observar que houve uma tendência a redução do consumo de Anfotericina B Desoxicolato, tendo em 2010 sua maior taxa em 7,4 DDD/1000 pacientes-dia e em 2018, sua menor, 0,9 DDD/ 1000 pacientes-dia.

Já para a formulação Anfotericina B Complexo Lipídico, podemos observar que seu uso foi iniciado em 2015, com 2,8 DDD/1000 pacientes-dia naquele ano, com aumento progressivo, chegando a 17,3 DDD/1000 pacientes-dia em 2018. Enquanto a Anfotericina B Lipossomal teve ápice de consumo em 2012 com 46,3 DDD/1000 pacientes-dia, no entanto com redução do consumo em anos posteriores, apresentando 26,4 DDD/1000 pacientes-dia em 2015.

O medicamento Micafungina passou a ser utilizado em 2013 com aumento progressivo também desde sua incorporação no HCFMRP.

O antifúngico Voriconazol apresentou aumento de consumo em 2012, 2013 e 2014, quando atingiu o ápice de consumo, 16,3 DDD/ 1000 pacientes-dia. No ano seguinte, o consumo reduziu praticamente em 50%, no entanto podemos novamente observar novo aumento de consumo nos dois últimos anos da série temporal.

O ano de 2018 demonstrou aumento de consumo em relação a 2017, para o Voriconazol, Micafungina, Anfotericina B Complexo Lipídico e Anfotericina B Lipossomal.

O consumo de Ganciclovir manteve-se estável ao longo da série temporal, com algumas variações anuais com mínimo de 6,8 DDD/1000 pacientes-dia em 2017 e máximo de 15,8 DDD/pacientes-dia em 2012.

Para os antibióticos restritos houve redução de 108,4 DDD/1000 pacientes-dia em 2014 para 91,6 DDD/1000 pacientes-dia em 2018, queda de 15,5%. Apesar desta redução global para os antibióticos restritos, houve aumento evidente do consumo de Polimixina B, Piperaciclina/Tazobactam e Tigeciclina ao longo dos 9 anos estudados.

Quando se analisa o consumo dos antimicrobianos não restritos podemos observar que a presença do aumento de consumo ao longo dos anos é mais evidente. O consumo total desta parcela de antimicrobianos aumentou ao longo da série temporal, sendo 410 DDD/1000 pacientes-dia em 2014 e 475,7 DDD/1000 pacientes-dia em 2018, aumento de 16%. Para alguns antibióticos individualmente o aumento foi maior.

O consumo de Meropenem de 68 DDD/1000 pacientes-dia em 2010 passou para 84,9 DDD/1000 pacientes-dia em 2014 e 121 DDD/1000 pacientes-dia em 2018. O que representa aumento de 78% entre 2010 e 2018, e entre 2014 e 2018, já na fase pós -restrição, aumento de 42,6%.

A Vancomicina também demonstrou aumento constante durante todo o período estudado, bem como Ceftriaxona, Ciprofloxacino e Gentamicina. Houve redução do consumo de Cefepima, Teicoplanina e Imipenem/Cilastatina.

Quando se classifica os antimicrobianos por uso no geral e principalmente em 2018, observamos que os de maior consumo estão entre aqueles que não são restritos. Meropenem, Cefepima, Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Vancomicina, Gentamicina, em ordem decrescente de consumo. Os antimicrobianos de uso restrito aparecem a partir da sétima colocação tendo o Voriconazol e Polimixina B dentre os de maior consumo.

4.1.3.2. Consumo por instituto

A tabela 6 demonstra o consumo por classes de antimicrobianos para os institutos HC campus e UE.

É possível perceber que o consumo anual de antifúngicos no instituto HC campus é maior do que na UE, chegando a ser em 2018, 8 vezes maior. Quando se compara o consumo de antibióticos restritos, o consumo no HC campus se mantém menor durante todo o período da série temporal, o mesmo observado para os antibióticos que não são restritos. Consumiu-se em 2018 na UE, 1,35 vezes mais de antibióticos restritos, 1,88 vezes mais de antibióticos não restritos e para o total de antimicrobianos o consumo foi 1,53 vezes maior do que o HC Campus.

Devido a maior proporção de consumo dos antibióticos, restritos e não restritos, a soma total de consumo se mostra maior na UE, para todos os anos analisados.

Tabela 6. Consumo anual por Instituto HC Campus e UE, em DDD/1000 pacientes-dia.

Institutos	Pré Restrição				Início da Restrição	Pós Restrição			
	2010	2011	2012	2013		2015	2016	2017	2018
Antifúngicos	45,6	50,7	67,5	59,6	75,4	54,6	35,0	51,9	71,6
Antivirais	18,2	17,3	21,2	14,3	10,3	12,3	12,3	9,5	13,0
Antibióticos	52,8	56,2	57,5	65,7	96,0	80,4	68,7	65,4	83,4
Total Antimicrobianos Restritos	116,5	123,2	145,2	139,2	182,5	147,1	115,5	126,4	168,3
Total Antimicrobianos Não Restritos	322,9	325,0	320,6	314,7	327,6	338,4	369,2	374,7	383,1
Total HC Campus	439,4	448,2	465,8	453,9	510,1	485,5	484,7	501,1	551,4
Antifúngicos	20,4	18,7	32,3	32,3	24,8	11,9	8,3	8,3	8,9
Antivirais	1,5	1,5	1,1	1,5	0,9	0,4	0,8	0,0	1,5
Antibióticos	54,1	59,3	77,2	94,9	142,9	132,9	100,1	81,9	113,2
Total Antimicrobianos Restritos	75,9	79,5	111,1	128,5	168,3	145,2	109,1	89,9	123,7
Total Antimicrobianos Não Restritos	581,8	599,1	618,8	655,8	642,2	659,7	666,9	666,8	721,9
Total Unidade de Emergência (UE)	657,7	678,6	729,9	784,3	810,5	804,9	776,0	756,7	845,6

4.1.3.3. Consumo por setores

A avaliação geral do consumo de antimicrobianos para os diferentes setores escolhidos para estudo demonstra que o setor Hematologia/TMO é o que apresentou maior taxa de consumo dos antimicrobianos restritos e não restritos ao longo de praticamente toda a série temporal. Os setores CTI HC Campus e CTI UE seguem como outros locais de alto consumo de antimicrobianos. Os valores de consumo encontrados, podem ser observados de forma detalhada na Tabela 7.

Tabela 7. Consumo anual por setores selecionados em DDD/ 1000 pacientes-dia.

Setores	Pré Restrição				Início da Restrição	Pós Restrição			
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
HC Campus	439	448	466	454	510	486	485	501	551
Restritos	54	51	54	64	64	70	68	58	90
Não Restritos	360	370	389	382	277	299	383	436	554
Total Clínica Cirúrgica	414	421	443	446	341	369	451	494	644
Restritos	55	63	82	87	132	82	59	85	80
Não Restritos	267	300	296	253	288	272	295	289	275
Total Clínica Médica	321	363	378	340	420	354	354	373	355
Restritos	564	621	773	610	1168	899	879	871	1025
Não Restritos	934	645	785	811	1009	1228	1355	1481	1353
Total CTI	1498	1266	1558	1421	2177	2127	2234	2353	2378
Restritos	634	639	937	1006	575	667	611	998	1257
Não Restritos	1236	1193	1165	1319	702	1305	1401	1576	1441
Total Hematologia/TMO	1870	1832	2102	2325	1278	1973	2011	2574	2698
Restritos	134	103	89	151	214	181	129	73	185
Não Restritos	315	345	322	293	392	434	464	381	460
Total Ortopedia	448	448	410	445	605	615	593	454	645
Restritos	111	86	105	40	151	86	184	135	158
Não Restritos	521	425	473	496	441	322	661	491	557
Total UCO	632	511	578	535	593	408	845	625	715
Unidade de Emergência (UE)	658	679	730	784	811	805	776	757	846
Restritos	30	42	76	68	95	123	62	70	108
Não Restritos	368	403	397	465	446	488	525	580	567
Total Clínica Cirúrgica	398	445	473	533	542	611	587	650	676
Restritos	77	79	144	188	193	149	148	80	129
Não Restritos	441	670	755	738	706	624	698	665	690
Total Clínica Médica	518	749	898	926	900	773	846	745	819
Restritos	261	296	346	320	430	353	293	297	375
Não Restritos	1106	1264	1150	1095	963	1238	1032	1165	1414
Total CTI	1367	1560	1496	1415	1394	1591	1325	1462	1789
Restritos	72	116	149	229	251	329	213	114	199
Não Restritos	714	1107	1022	921	1035	1145	912	776	1011
Total Neurologia	786	1223	1170	1150	1286	1474	1125	890	1210
Restritos	1	9	8	76	57	61	44	31	25
Não Restritos	240	271	305	405	378	304	413	303	222
Total UCO	242	280	313	481	435	365	457	334	247
Restritos	33	77	52	46	195	12	24	70	26
Não Restritos	264	349	367	263	326	202	260	363	257
Total Unidade de Queimados	297	426	419	309	521	214	284	433	283

O CTI do instituto HC Campus possui uma taxa de consumo em 2018, 4,3 vezes maior do que o consumo avaliado para o instituto como um todo. Ao longo da série não apresentou redução de consumo dos antimicrobianos restritos mesmo com as medidas de restrição instauradas em 2014, ao contrário o consumo aumentou ao longo dos anos. Também o consumo de antimicrobianos não restritos demonstrou elevação.

O CTI UE, demonstra um consumo de antimicrobianos no geral, menor do que o CTI HC Campus. No entanto, em 2018, mantém taxa de consumo 2,3 maior do que quando comparado com o consumo geral da Unidade de Emergência. Apresentou queda do consumo de antimicrobianos restritos após 2014, mas consumo de antimicrobianos não restritos aparentam tendência de aumento.

O setor Hematologia/TMO apresenta um dos maiores consumos de antimicrobianos restritos, quando comparado ao consumo dos outros setores e o consumo total de antimicrobianos se assemelha ao de áreas de cuidados intensivos, sendo sua taxa 4,9 vezes maior do que o consumo do HC Campus em 2018. Para tal setor, os valores de consumo para cada ano, tanto de antimicrobianos restritos quanto não restritos demonstram tendência a queda em 2014, mas apenas aumentos subsequentes até 2018, no período pós restrição.

Destaca-se também nesse setor que houve aumento de 639 DDD/1000 pacientes-dia para os antimicrobianos restritos em 2011 para 937 DDD/1000 pacientes-dia em 2012 chegando em 2013 com 1006 DDD /1000 pacientes-dia, número superado em 2018 em que o consumo dessa divisão de medicamentos chegou a 1257 DDD/ 1000 pacientes-dia.

É importante ser destacado que o setor de Neurologia na UE é o segundo colocado em consumo da Unidade de Emergência. Os setores de Clínica Médica e Clínica Cirúrgica, em ambos os institutos, e o setor de Ortopedia no HC Campus demonstram consumo intermediário e não se situam como expoente para tal variável, no entanto, a Ortopedia isolada possui consumo equivalente a somatória de todas as especialidades cirúrgicas.

Unidade de Queimados, UCO HC Campus e UCO UE possuem taxas menores de consumo dentre os setores estudados.

4.1.4. Custo com Equipe Médica

Na tabela 8 é possível observar a evolução do custo anual com a equipe médica da CCIH. Tal custo inclui salários mensais e pagamento de plantões. Houve relativa estabilidade do custo com os profissionais médicos entre 2010 e 2013.

Tabela 8. Custo anual com Equipe Médica da CCIH em comparação com custo total com antimicrobianos em reais (R\$).

	Pré Restrição				Início da Restrição	Pós Restrição			
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Equipe Médica	699.149	569.865	522.984	746.076	984.646	1.426.916	1.502.249	1.407.175	1.419.616
Total Antimicrobianos	6.108.453	6.281.201	9.511.552	11.207.308	13.037.610	10.047.648	4.924.629	4.249.060	5.227.986
Gasto Total	6.807.603	6.851.067	10.034.537	11.953.385	14.022.256	11.474.564	6.426.877	5.656.235	6.647.603

O valor de 2014 revelou aumento em relação a 2013, reflexo do início dos plantões à distância pelos médicos da CCIH em outubro de 2014. Este reflexo pode ser mais bem observado na Figura 2, que demonstra a evolução mensal do custo com a equipe médica. A linha em vermelho indica setembro de 2014, mês em que foi implementada a medida restritiva.

O custo com a equipe médica encontra-se praticamente estável após 2015, até o ano de 2018, quando o valor foi de R\$ 1.419.616, neste intervalo houve discreto aumento em 2016 para R\$ 1.502.249.

Embora tenha havido um maior gasto com a equipe médica a partir da integração da medida restritiva às outras medidas de uso racional de antimicrobianos, o investimento aparentemente teve retorno com a redução dos gastos com os antimicrobianos. Tal aumento de custo foi alavancado pela instauração dos plantões médicos, possibilitando as discussões de casos 24 horas por dia, 7 dias por semana. Mesmo com o acréscimo, é possível observar na Tabela 8 que o gasto total reduziu de forma consistente no período pós restrição, mantendo-se em 2018, o valor equivalente ao gasto do ano de 2010.

Figura 2. Custo mensal com Equipe Médica da CCIH em reais (R\$).

4.2. Resultados Estatísticos

Os gráficos gerados pela análise estatística demonstram os pontos de mudança nas médias de custo ou consumo na série temporal de cada variável estudada. O ponto de mudança é o primeiro ponto de cada novo segmento médio, representados em vermelho. Cada ponto de mudança refere-se a um mês da série temporal. Além disso, nos gráficos a linha vertical azul é referente a data de setembro de 2014.

O Apêndice F foi utilizado para interpretação dos gráficos confeccionados e demonstra os meses exatos dos pontos de mudança, bem como os valores exatos dos segmentos médios para custo, em reais (R\$), e consumo, em DDD/1000 pacientes-dia. Os pontos de mudança, de 1 a 108, correspondem aos meses da série temporal e a referência entre eles pode ser encontrada no Apêndice G.

Entre gráficos de custo e consumo de todas as variáveis foram gerados 113. De forma que nesta seção de análise de resultados foram apontados os resultados mais relevantes. Os demais gráficos de custo e consumo, além dos apresentados, encontram-se na seção de Apêndices.

4.2.1. Custo e consumo do total de antimicrobianos

A primeira análise realizada diz respeito à somatória dos custos com todos os antimicrobianos estudados neste trabalho.

A média mensal de custo para com o total dos antimicrobianos estudados apresentou redução com ponto de mudança em junho de 2014, após subsequente aumento de média até o ápice no início de 2014, como observado no gráfico A da Figura 3. A média passou de R\$1.349.281 para R\$ 893.109, queda de 33,8%. Houve posterior redução da média mensal em novembro de 2015 para R\$ 421.095, 52,8%, que perdurou até o final da série temporal.

Figura 3. Gráficos de custo (A) e consumo (B) do total de antimicrobianos.

A análise dos pontos de mudança das médias de consumo dos antimicrobianos estudados como um todo, não revelou mudança imediata relacionada à restrição, gráfico B da Figura 3. Pode ser observado que a média mensal de 589 DDD/ 1000 pacientes-dia iniciou em dezembro de 2013 e permaneceu até junho de 2016 quando então teve uma redução, seguido de aumento da média mensal no final da série temporal.

4.2.2. Custo e consumo dos antimicrobianos restritos

Figura 4. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de antimicrobianos restritos.

É possível notar no gráfico de custo da Figura 4 uma mudança de média do custo com os medicamentos restritos com quase imediata associação com a linha azul, que representa o início formal da medida restritiva em setembro de 2014. Houve aumento das médias de custo praticadas até o patamar de R\$1.054.332 entre agosto de 2013 até agosto de 2014, a partir de então com redução de 40%, para média de custo de R\$637.246, que perdurou até abril de 2015.

Neste mesmo gráfico de custo há novo ponto de mudança por um intervalo de tempo que não se sustenta. A média de custo se eleva para R\$841.466 por 7 meses, a partir de abril de 2015. Após tal período é possível acompanhar que, entre novembro de 2015 até o final da série temporal, em dezembro de 2018, segue-se a menor média de custo, R\$294.975, em todo o período estudado.

O gráfico de consumo de antimicrobianos restritos da Figura 4, também aponta para um ponto de mudança com associação com a linha azul, no entanto mais tardia, com a nova média se iniciando em janeiro de 2015. A média de consumo imediatamente anterior ao início da medida restritiva era de 184,6 DDD/1000 pacientes-dia tendo diminuído para 156,8 DDD/1000 pacientes-dia, queda de 15%, valor sustentado até dezembro de 2015 quando passou a ser 126,5 DDD/1000 pacientes-dia, nova queda de 19,3%.

Observa-se a partir de dezembro de 2017 até o final da série temporal, um aumento da média de consumo de antimicrobianos restritos para 176,2 DDD/1000 pacientes-dia.

Quando comparamos os dois gráficos, de custo e consumo dos antimicrobianos restritos é possível ver que apesar do custo manter tendência à queda após o início da restrição, o consumo dos antimicrobianos restritos termina com média similar ao período imediatamente pré restrição, ou seja, houve aumento do consumo de antimicrobianos restritos, no entanto, sem impacto para aumento de custo, possivelmente explicado pelo início da política de ressarcimento das Anfotericinas B Lipossomal (Figura 6) e B Complexo Lipídico (Figura 7) , bem como compras de Voriconazol (Figura 9) com preço reduzido, após quebra da patente do medicamento.

Figura 5. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de antifúngicos.

Observamos na Figura 5, no gráfico de custo (A), uma redução importante do custo com antifúngicos restritos neste serviço após o início da restrição medicamentosa. A média de custo imediatamente anterior ao início da medida era de R\$ 820.293 reais, reduzindo-se para R\$ 450.979 (45%) até abril de 2015 quando houve novo aumento pontual para R\$ 641.911 por 7 meses. Essa média pode ser entendida como uma provável compra emergencial de Anfotericina B Lipossomal que, por ter preço de custo elevado, é capaz de alterar de forma significativa o custo total.

A média de custo praticada mensalmente com os antifúngicos, que se verifica entre novembro de 2015 até o final da série temporal, foi de R\$ 136.382, aproximadamente 6 vezes menor do que a média anterior ao início da medida e corresponde a redução de 83,3%.

O gráfico de consumo de antifúngicos da Figura 5, demonstra ponto de mudança da média de consumo em outubro de 2014 com redução de 61 DDD/1000 pacientes-dia para 49,3DDD/1000 pacientes-dia (19,1%) e novamente uma queda em fevereiro de 2016 para 33,8 DDD/1000 pacientes-dia (31,4%).

No entanto, há nova elevação da média de consumo no final da série temporal, a partir de julho de 2017 até maio de 2018, com média de 55,2 DDD/1000 pacientes-dia e após, 69 DDD/1000 pacientes-dia. Tal aumento de consumo não demonstra reflexo no custo pois os principais aumentos corresponderam ao aumento do consumo de Anfotericina B Complexo Lipídico (Figura 7), que tem suas compras totalmente reembolsadas pelo Ministério da Saúde e o Voriconazol (Figura 9), que apresentou quebra de patente com compras mais baratas a partir de 2016.

Figura 6. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Anfotericina B Lipossomal.

O consumo da Anfotericina B Lipossomal, gráfico B (Figura 6), caiu de uma média imediatamente anterior a setembro de 2014 de 41,3 DDD/1000 pacientes-dia, para 31,2 DDD/1000 pacientes-dia (24,4%) sustentada até fevereiro de 2016, quando houve nova redução para 10,7 DDD/1000 pacientes-dia. Além da queda do consumo de tal formulação, o custo com ela também se reduziu drasticamente, passando para média de R\$ 17.770, a partir de fevereiro de 2016, devido à política de ressarcimento, como pode ser observado no gráfico A (Figura 6).

Figura 7. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Anfotericina B Complexo Lipídico.

A análise da série temporal para a Anfotericina B Complexo Lipídico (Figura 7) não demonstra associação com a restrição de medicamentos, uma vez que passou a ser comprada pelo HCFMRP-USP a partir de 2015 com aumentos sucessivos das médias mensais de consumo desde então. Quando se verifica o custo com tal medicação, houve apenas gasto em 2015, o hospital recebe ressarcimento pela medicação desde então.

Figura 8. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Anfotericina B Desoxicolato.

Não houve alterações importantes para médias de custo e consumo da Anfotericina B Desoxicolato (Figura 8), relacionadas à restrição da medicação a partir de setembro de 2014. Já para a medicação Voriconazol, é possível observar uma queda praticamente imediata para custo e consumo com o início da medida restritiva (Figura 9).

Figura 9. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Voriconazol.

A média mensal de custo com Voriconazol passou, em setembro de 2014, de R\$ 426.273 para R\$ 194.724 (54,3%) e a partir de janeiro de 2015 até o final da série temporal, mantém-se em R\$ 77.693, gráfico A. A média de consumo passou, em agosto de 2014, de 20 DDD/1000 pacientes-dia para 8,3 DDD/1000 pacientes-dia (58,5%). No entanto, apesar de não produzir reflexo no custo, a média de consumo desta medicação a partir de maio de 2017, mantém-se em 21,7 DDD/1000 pacientes-dia, valor ligeiramente maior do que previamente à restrição, como observado no gráfico B (Figura 9).

Figura 10. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Micafungina.

Em relação à medicação Micafungina (Figura 10), não foi possível observar alteração das médias do custo e médias de consumo que pareçam estar relacionadas temporalmente ao início da restrição em setembro de 2014, de forma que a alteração dessas médias devem possuir outros fatores causais mais relevantes que a restrição, como por exemplo, aumento na taxa de candidemia em pacientes críticos.

A Figura 11 demonstra os resultados da análise estatística do custo e do consumo dos antibióticos restritos. A partir do gráfico de custo (A) é possível observar que houve aumento das médias de custo até o valor de R\$ 206.011, de outubro de 2013 até agosto de 2014, reduzindo, após o início da restrição, para R\$ 165.399 até dezembro de 2015, quando apresentou nova queda para R\$ 116.223.

Figura 11. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de antibióticos restritos.

Apesar da queda praticamente imediata no custo com os antibióticos restritos, o consumo, gráfico B, não obteve alteração da média imediatamente após setembro de 2014. O consumo obteve média mensal de 101,1 DDD/1000 pacientes-dia entre setembro de 2013 e dezembro de 2015, quando apresentou então queda para 77 DDD/1000 pacientes-dia (23,8%) e posteriores aumentos a partir de dezembro de 2017 (Figura 11).

Figura 12. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Polimixina B.

O medicamento Polimixina B (Figura 12) pode ter colaborado para com a queda da média mensal de custo entre os antibióticos restritos imediatamente após a restrição. Apesar da média mensal de custo em praticamente todo o período pré restrição ter sido R\$10.855 até setembro de 2013, a média imediatamente anterior à restrição foi de R\$ 72.803, entre fevereiro de 2014 até agosto de 2014, quando reduziu -se para R\$ 48.084, perdurando até novembro de 2015, como observado no gráfico A.

Houve queda da média de consumo do medicamento 4 meses após o início da restrição, de 22,6 DDD/1000 pacientes-dia para 18,8 DDD/1000 pacientes-dia até o final da série temporal, gráfico B (Figura 12). Apesar disso, o consumo permaneceu, mais alto que no período pré restrição, podendo indicar uma melhor indicação para o uso da medicação e/ou um possível aumento de cepas bacterianas que necessitem a medicação para o tratamento.

O custo com a medicação Polimixina B não aparenta ter relação linear com a queda do consumo no período pós restrição, possivelmente explicado pela queda do preço praticado que reduziu praticamente pela metade, a partir de 2016 (Apêndice H).

Figura 13. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Tigeciclina.

O custo com Tigeciclina (Figura 13) também pode ter colaborado para com a redução da média de custo de antibióticos restritos. A média mensal entre dezembro de 2012 e junho de 2014 foi de R\$ 64.352 com queda após para R\$52.257 até julho de 2017, pelo gráfico A. O consumo aparenta ter alterações de médias mais erráticas e independentes da restrição da medicação como observado no gráfico B.

Outro antibiótico restrito que merece destaque pelo comportamento da série temporal é a Amicacina. De forma excepcional, o medicamento Amicacina permaneceu com uso não controlado até o início de 2016, quando a restrição se iniciou para tal medicamento, após período de desabastecimento nacional.

O gráfico A da Figura 14 demonstra o consumo de Amicacina, onde é possível observar a média mensal de consumo entre julho de 2012 e fevereiro de 2015, de 28,3 DDD/1000 pacientes-dia. Em fevereiro de 2015, a média baixou para 25,4 DDD/1000 pacientes-dia. Após tal redução, o gráfico ilustra o desabastecimento no início do ano de 2016, quando o consumo chegou a zerar. Redução ainda mais expressiva houve a partir de março de 2016, quando a média mensal de consumo passou a ser 9,6 DDD/1000 pacientes-dia (redução de 62,2% em

relação à média imediatamente anterior) até o final da série temporal, temporalmente associado com início da restrição, em abril de 2016.

Figura 14. Gráficos de consumo de Amicacina (A) e Gentamicina (B).

O gráfico B (Figura 14) demonstra neste mesmo período, com início em janeiro de 2016, notável aumento da média de consumo da Gentamicina, antimicrobiano não restrito, para 33 DDD/1000 pacientes-dia, quando a média prévia era de 19,5 DDD/1000 pacientes-dia (aumento de 69,2%). Comparando as duas medicações, é possível perceber aumento secundário do consumo de Gentamicina quando se iniciou a restrição da Amicacina, bem como houve retirada da Amicacina dos protocolos de profilaxia cirúrgica.

Figura 15. Gráfico de consumo de Piperacilina/Tazobactam.

É possível observar para o antibiótico restrito Piperacilina/Tazobactam (Figura 15) a diminuição do consumo com a restrição do medicamento, após um período de aparente falta do medicamento para uso hospitalar em junho de 2014. A média de consumo reduziu de 15,8 DDD/1000 pacientes-dia para 14 DDD/1000 pacientes-dia com o início da restrição. No entanto houve estabilização da média mensal, em valor acima de médias prévias, 17,3 DDD/1000 pacientes-dia.

A análise estatística dos demais antibióticos restritos - Ertapenem, Levofloxacino, Linezolida, Sulbactam/Ampicilina, Daptomicina - não demonstraram alterações de médias mensais que aparentam ter ocorrido em decorrência da restrição desses respectivos medicamentos. Além disso, o custo e o consumo de Ganciclovir, através da análise dos gráficos, que se encontram no Apêndice I, demonstraram ser erráticos. O uso dessa medicação é limitado a alguns cenários específicos de forma que não foi alterado com o início da restrição.

Os gráficos de custo e consumo dos demais medicamentos restritos podem ser encontrados no Apêndice I.

4.2.3. Custo e consumo dos antimicrobianos não restritos

Figura 16. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de antimicrobianos não restritos.

Na Figura 16 é possível observar que não houve ponto de mudança com aparente relação ao início formal da restrição quando observamos a somatória do custo e do consumo dos antimicrobianos não restritos escolhidos para análise nesse estudo. Ao contrário, o gráfico de custo (gráfico A) demonstra um segmento de média mensal de R\$119.105, entre julho de 2013 até maio de 2017, quando houve um novo ponto de mudança para R\$ 134.492. Este aumento, em 2017, pode ser em decorrência do aumento de consumo, que se destaca também a partir desse período.

Entre outubro de 2012 e setembro de 2015 a média mensal de consumo permaneceu em 411 DDD/1000 pacientes-dia. A partir de então as médias subsequentes permaneceram mais altas do que no período pré restrição, como poder ser observado no gráfico B.

Alguns antibióticos podem estar relacionados com o aumento de consumo no período pós restrição. Ceftriaxona (Figura 17) possui ponto de mudança de média com início em outubro de 2015, passando de 83,6 DDD/1000 pacientes-dia para 90,5 DDD/1000 pacientes-dia.

Figura 17. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Ceftriaxona.

Outros dois antibióticos não restritos, de grande importância clínica e de consumo, apresentaram também aumento da média de consumo mensal. O consumo de Vancomicina, observado no gráfico B da Figura 18, teve como ponto de mudança da média mensal em agosto de 2014, passando de 52,6 para 58,3 DDD/1000 pacientes-dia (aumento de 10,8%), terminando a série temporal com uma média de 64,8 DDD/1000 pacientes-dia.

Figura 18. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Vancomicina.

Figura 19. Gráficos de custo (A) e consumo (B) de Meropenem.

O antibiótico Meropenem (Figura 19), passou de uma média mensal de consumo de 85,3 DDD/1000 pacientes-dia, desde agosto de 2011, para 107,2 DDD/1000 pacientes-dia (25,6%) a partir de setembro de 2015, um ano após a restrição.

Os medicamentos Vancomicina no gráfico A da Figura 18, e Meropenem no gráfico A da Figura 19, não demonstram aumento de custo associado ao aumento de consumo. Isso pode ser explicado pelos preços praticados para compra, encontrados no Apêndice H.

Outro antimicrobiano não restrito, a Gentamicina também apresentou aumento de consumo importante ao longo da série temporal, como já destacado anteriormente na Figura 14.

A análise estatística dos demais antibióticos não restritos não demonstraram alterações de médias mensais que aparentam ter ocorrido em resposta à restrição dos medicamentos que passaram a ser de uso controlado, a partir de setembro de 2014 e seus respectivos gráficos podem ser encontrados no (Apêndice I).

4.2.4. Custo no cenário 2

O cenário 2 foi criado para estipular o custo hospitalar com as medicações Anfotericina B Lipossomal e Anfotericina B Complexo Lipídico caso esses medicamentos fossem

comprados em sua totalidade e não houvesse a política de ressarcimento do Ministério da Saúde. Os valores projetados foram obtidos da forma mais realista possível.

Figura 20. Gráfico comparativo do custo de antifúngicos nos cenários 1 e 2.

É possível observar na Figura 20 o aumento de custo com antifúngicos no cenário 2 quando comparado com o cenário 1, ou real, em que o custo diminuiu devido a política do ressarcimento.

A Figura 21 demonstra que no cenário 2, apesar do aumento de custo com os antifúngicos já mencionados, ainda é possível perceber uma redução da média mensal de custo com essa classe de antimicrobianos. A partir de novembro de 2015 a média mensal reduziu-se para R\$ 291.643. Estabelecendo-se 2,14 vezes maior do que a média de custo para antifúngicos no cenário real para o mesmo período (Figura 5).

Figura 21. Gráfico de custo com antifúngicos no cenário 2.

4.2.5. Consumo por instituto

Figura 22. Gráficos de consumo de antimicrobianos restritos na UE (A) e no HC campus (B).

Observamos no gráfico de consumo de antimicrobianos restritos na instituto UE, gráfico A, (Figura 22), que o período pós restrição apresenta tendência a redução das médias de consumo, movimento inverso das médias no período pré restrição, que aumentaram progressivamente, pontuando a princípio uma redução gradual do consumo de antimicrobianos restritos. No entanto, é interessante notar que o ponto de mudança após a restrição se deu em

agosto de 2015, em que a média passou de de 161 para 138,6 DDD/1000 pacientes-dia e mais ainda, em janeiro de 2016 para 100,6 DDD/1000 pacientes-dia.

Aparentemente, a restrição com maior impacto na UE foi referente à Amicacina, no início de 2016, que também saiu dos protocolos de profilaxia cirúrgica. Uma outra explicação para que a o impacto da medida não tenha sido imediata seria um menor consumo de antifúngicos na UE comparado ao HC campus (Tabela 6).

No instituto HC campus, gráfico B (Figura 22) observamos uma mesma queda de médias no período pós restrição, mas com aparente resposta mais próxima à implementação da medida restritiva. Em janeiro de 2015 a média de consumo mensal foi de 180,6 para 147,2 DDD/1000 pacientes-dia e, como na UE, houve nova redução da média, a partir de dezembro de 2015, 121,3 DDD/1000 pacientes-dia.

Na Figura 23, para ambas os institutos, os gráficos de consumo dos antimicrobianos não restritos demonstram que não há redução de consumo deste grupo de medicamentos com o início da restrição de outros antimicrobianos selecionados. Ao contrário da redução, um aumento das médias de consumo pode ser observado ao longo dos meses no período pós restrição.

Figura 23. Gráficos de consumo de antimicrobianos não restritos na UE (A) e no HC campus (B).

É possível verificar que houve redução transitória da média mensal de consumo na UE para 635,7 DDD/1000 pacientes-dia, entre junho de 2016 a agosto de 2017 seguida de novo

aumento para o maior patamar de consumo da série, 720 DDD/1000 pacientes-dia. No HC Campus, a média mensal de consumo passou de 323,3 para 376 DDD/1000 pacientes-dia em setembro de 2015. A partir daí houve tendência a aumento, terminando a série histórica em 400 DDD/1000 pacientes-dia de média mensal de consumo.

Os gráficos de custo para as instituições HC Campus e UE estão dispostos no Apêndice J.

4.2.6. Consumo por setores

A Figura 24 contém gráficos de consumo dos antimicrobianos restritos nos setores de Clínica Médica da UE e do HC Campus. É possível observar para que para ambos os setores, apesar de uma pequena média alta isolada e curta logo após o início da restrição no gráfico da CLM UE, as médias mensais de consumo de antimicrobianos restritos apresentaram queda após o início da restrição em setembro de 2014.

Figura 24. Gráficos de consumo de antimicrobianos restritos na Clínica Médica UE (A) e Clínica Médica HC campus (B).

Para a CLM UE, a média de 175,2 até setembro de 2014, passou para 145,6 DDD/1000 pacientes-dia, a partir de dezembro de 2014 e terminou ainda a série temporal com média mensal de 113 DDD/1000 pacientes-dia, como demonstra o gráfico A da Figura 24. Para a CLM HC Campus, gráfico B, também em dezembro de 2014 houve transição de média mensal de 128 para 74 DDD/1000 pacientes-dia com novo aumento a partir de junho de 2018.

Figura 25. Gráficos de consumo de antimicrobianos restritos no CTI UE (A) e CTI HC campus (B).

Quando avaliamos a série temporal para os setores de cuidado intensivo, é possível verificar a partir dos gráficos de consumo de antimicrobianos restritos, Figura 25, que tanto para CTI UE, gráfico A, quanto para CTI HC Campus, gráfico B, houve redução da média de consumo de antimicrobianos restritos após a restrição, no entanto, tal redução não se deu de forma imediata ao início formal da medida, em setembro de 2014.

A média mensal de consumo de antimicrobianos restritos do CTI UE passou de 432 para 294,5 DDD/1000 pacientes-dia a partir de agosto de 2015 e do CTI HC passou, em maio de 2015, de 1137,6 para 877,5 DDD/1000 pacientes-dia.

No entanto, vale ressaltar que para o setor CTI HC, apesar da redução da média pós restrição em relação ao valor imediatamente anterior, a média de consumo durante a maior parte do tempo após a restrição foi maior do que a média mensal mais predominante no período pré, de 634,7 DDD/1000 pacientes-dia.

Figura 26. Gráficos de consumo de antimicrobianos não restritos no CTI UE (A) e CTI HC campus (B).

Quando observamos os gráficos de consumo para os antimicrobianos não restritos desses mesmos setores, Figura 26, é interessante notar que aparentemente houve aumento do consumo desse grupo de antimicrobianos.

A média mensal de consumo de antimicrobianos não restritos para o CTI UE, gráfico A, passou de 960 para 1138 DDD/1000 pacientes-dia, imediatamente com o início da restrição em setembro de 2014, apesar disso mantendo patamar de média próxima ao do maior período pré restrição. No CTI HC, o aumento da média de consumo ocorreu a partir de maio de 2014, de 795 para 1245 DDD/1000 pacientes-dia que se sustentou até o primeiro semestre de 2017, quando voltou a subir, gráfico B.

Figura 27. Gráficos de consumo de antimicrobianos não restritos no Clínica Cirúrgica UE (A) e Clínica Cirúrgica HC campus (B).

Os gráficos referentes ao consumo de antimicrobianos não restritos nas CLC UE e CLC HC campus, Figura 27, também apresentaram tendência de elevação das médias no período pós restrição, após 10 meses do início da restrição de antimicrobianos selecionados, em julho de 2015, para ambos os setores. De 454,8 para 535 DDD/1000 pacientes-dia para a CLC UE, gráfico A e de 270 para 386 DDD/1000 pacientes-dia para a CLC HC campus, gráfico B. No entanto, para o setor do HC campus é preciso ponderar que as médias de consumo predominantes no período pré e pós restrição são praticamente iguais.

Demais gráficos dos setores analisados encontram-se disponíveis na seção de Apêndices para maiores detalhes (Apêndice K).

5. Discussão

5.1. Análise de custo com a Equipe Médica

A implementação e realização de medidas estratégicas para o consumo racional de antimicrobianos depende do apoio administrativo e financeiro da gestão hospitalar. Em uma pesquisa para determinar a prevalência e as características das atividades de *antimicrobial stewardship programmes* (ASP), bem como, identificar barreiras para o sucesso e melhoramento, encontrou que a ausência de apoio financeiro foi considerada como a mais importante barreira para a efetividade das ASP (JOHANNSSON, 2011). O estudo teve como base respostas de profissionais especialistas em doenças infecciosas da IDSA EIN (Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network). Mais da metade dos entrevistados também referiu não receber compensação por suas atividades de ASP.

Neste contexto, o presente estudo procurou demonstrar se houve investimento financeiro pela gestão hospitalar do HCFMRP-USP com a equipe médica da CCIH ao longo dos anos da série temporal analisada. Nos dados da evolução de custo anual e custo mensal com a equipe médica expostos na Tabela 8 e Figura 2 é possível notar que o investimento com a equipe médica praticamente dobrou.

No entanto, o custo para a gestão hospitalar foi superado pela redução dos gastos com os antimicrobianos restritos. Outros estudos da literatura mostram benefícios do investimento inicial para implementação de modalidades de ASP.

Um estudo brasileiro de custo efetividade de programa de uso racional de antimicrobianos, realizado em um hospital de 550 leitos no estado do Paraná, comparou uma modalidade de ASP convencional e outra contendo um pacote de medidas com design mais ativo com auditoria prospectiva, educação local, bem como discussão de dados microbiológicos e intervenções face-a-face (OKUMURA, 2016). Apesar do estudo não ser sobre implementação de medidas restritivas, a análise preliminar demonstrou que a modalidade de pacote de medidas foi mais cara do que a modalidade convencional, no entanto foi mais efetiva e pacientes possuíam maior sobrevida.

5.2. Análise de custo e consumo do total de antimicrobianos

É possível observar um padrão de aumento progressivo de custo no gráfico do total de antimicrobianos até os primeiros meses de 2014, Figura 3. Neste momento, a gestão hospitalar percebeu o aumento importante de gastos e iniciou-se a articulação com as especialidades médicas sobre a implementação da pré autorização obrigatória para antimicrobianos específicos. O início de fato da medida restritiva se deu em setembro de 2014, mas pouco antes,

a gestão hospitalar passou a incentivar ainda mais a discussão dos casos com a equipe médica da CCIH para avaliar indicações de antimicrobianos. Tal contexto pode explicar que, pouco antes da medida restritiva ser oficializada, a economia já se iniciava e em junho de 2014, a média mensal de custo com antimicrobianos reduziu de R\$1.349.281 para R\$ 893.109, queda de 33,8%, gráfico A da Figura 3, mantendo-se até novembro de 2015.

A economia gerada por implementação de medidas de uso racional de antimicrobianos, é percebida por vários autores. Um grupo de pesquisadores do estado da Califórnia, nos EUA, encontrou redução de 23% dos gastos com compra de antibióticos após 3,5 anos da instalação de medidas para o uso racional de antimicrobianos (COLEMAN, 1991). As medidas incluíram restrição de antibióticos, revisão contínua e prospectiva do uso de antibióticos com autoridade para descontinuar terapias selecionadas (a depender de critérios clínicos e laboratoriais) e consultoria com especialista em doenças infecciosas.

Em relação ao uso de antimicrobianos, a análise dos pontos de mudança das médias de consumo dos antimicrobianos estudados como um todo, não revelou mudança imediata relacionada à restrição (gráfico B, Figura 3). Pode ser observado que a média mensal de 589 DDD/ 1000 pacientes-dia iniciou em dezembro de 2013 e permaneceu até junho de 2016 quando teve uma redução. Isso pode ser explicado pois, apesar da redução de consumo dos antimicrobianos restritos (Figura 4), não houve redução do consumo de antimicrobianos não restritos (Figura 16) e a proporção de consumo dessa segunda categoria é bem maior do que a primeira como evidenciado na Tabela 5.

5.3. Análise de custo e consumo dos antimicrobianos restritos

5.3.1. Análise de custo e consumo de antibióticos restritos

Em nosso estudo, o gasto anual com antimicrobianos restritos (Tabela 1) em 2014, ano do início da medida restritiva foi de R\$11.491.613 no ano seguinte, em 2015, foi de R\$ 8.635.110, redução de 24,8%, economia anual semelhante às citadas em estudos da literatura (COLEMAN, 1991; WHITE, 1997) e no Guia para desenvolvimento de ASP (DELLIT, 2007) que refere reduções entre \$200.000 - \$900.000.

A longo prazo, alguns estudos demonstram efeitos de economia financeira sustentados a partir da implantação de medidas de ASP. Um estudo realizado nos EUA, num hospital escola de 880 leitos, encontrou uma economia anual que demonstrou aumento ao longo dos 11 anos estudados e variou entre \$920.070 e \$2.064.441, variação determinada pelo método de análise

de inflação utilizada (BEARDSLEY,2012). Situação vislumbrada também em nosso serviço, visto que a economia anual se sustentou até o final da série temporal.

No que diz respeito as análises estatísticas realizadas neste estudo para o consumo de antimicrobianos restritos (Figura 4), foi encontrado uma redução da média mensal de consumo em 15% a partir de janeiro de 2015 até dezembro de 2015.

Estudo em centro médico nos EUA com 709 leitos (TIMBROOK, 2016) avaliou o consumo de antibióticos antes e depois do início de um pacote de medidas que incluíram pré autorização, auditoria prospectiva, *feedback*, formulários de restrição, intervenções para melhorar doses, guias para tratamentos empíricos e educação médica. Tais medidas são semelhantes às ocorridas após o início da medida restritiva neste serviço, pois as atividades de auditoria e feedback, bem como a presença de guias já eram praticadas e continuaram a ser.

Nesse contexto, o estudo (TIMBROOK, 2016), encontrou uma média de consumo de antibióticos focados pela CCIH pré ASP de 510,3 DDD/1000 pacientes-dia e pós ASP de 426,4 DDD/1000 pacientes-dia, ou seja, uma redução de 16%, similar à nossa queda de 15%. O estudo de carbapenêmicos evidenciou queda de 31%, com redução do consumo de Meropenem, houve também redução de consumo de Ciprofloxacino e Piperacilina/Tazobactam, ao contrário do nosso estudo, que encontrou aumento do consumo desses medicamentos.

Como pode ser observado na Figura 4, houve redução adicional de 19,3%, na média mensal de consumo de antimicrobianos restritos no final de 2015, tendo a média de consumo mantida em 126,5 DDD/ 1000 pacientes-dia até dezembro de 2017, com novo aumento até o final da série temporal.

A redução no consumo de antimicrobianos restritos deveu-se adicionalmente, ao desabastecimento da Amicacina no mercado brasileiro, na Figura 14 é possível ver um ponto de consumo próximo ao zero no início de 2016. Nesse período, associado ao desabastecimento, havia um uso indiscriminado da medicação, que também era indicado para profilaxia cirúrgica. Assim, a partir de abril de 2016 o medicamento foi excluído da indicação para profilaxia cirúrgica e passou a ser de uso restrito, necessitando da pré autorização. A partir de março de 2016, a média mensal de consumo passou de 13,4 para 9,6 DDD/1000 pacientes-dia.

O reflexo da mudança relacionada a Amicacina pode ser observada também no gráfico de consumo dos antibióticos restritos, Figura 11.

Outro fator contribuinte, responsável de forma mais imediata pelas variações percebidas dentre os antimicrobianos restritos é o custo e o consumo com antifúngicos e merece um tópico a parte para discussão.

5.3.2. Análise de custo e consumo de antifúngicos

Assim como encontrado por Standiford et al. (2012), a maior economia dos gastos a partir da medida restritiva foi com a categoria de antifúngicos. O estudo americano realizou análise de custo após implementação de um programa de uso racional de antimicrobianos com pacote de medidas que incluía a pré autorização obrigatória no hospital terciário da Universidade de Maryland. Houve redução de 60,7% do custo com antifúngicos em 3 anos. Em nosso cenário real, em três anos houve redução da média de custo em 83,3%, incluindo as ações do ressarcimento. Já no cenário 2, a redução seria em torno de 64,4%, o que é bem próximo à redução encontrada pelo estudo norte americano.

Ao longo da série temporal o custo com os antifúngicos foi responsável pela maior parte das variações de custo com antimicrobianos restritos, no ano de 2018, por exemplo, tal custo representou em torno de 40% do custo total com antimicrobianos restritos (Tabela 1).

O custo e consumo dessa classe de medicamentos sofreram diversas influências ao longo da série temporal estudada decorrentes de fatores como: início da medida restritiva, política de ressarcimento, quebra da patente do Voriconazol, consumo para profilaxias e compras emergenciais.

A partir de 2012, um maior número de infecções fúngicas, além do esperado, entre os pacientes hematológicos e/ou de transplante de medula óssea foi observado neste serviço, situação essa relacionada à qualidade do ar no setor dessa especialidade.

O momento de insegurança em não realizar profilaxia antifúngica culminou em aumento da prescrição de antifúngicos, muitas vezes sem a indicação correta para o uso. O custo do hospital com essas medicações também se elevou (Figura 5), o que contribuiu para que a gestão hospitalar apoiasse a implementação da medida restritiva afim de garantir uma redução de custo e adequação das prescrições de antifúngicos. Além disso, uma reforma estrutural foi feita para se adequar as tubulações de ar, com a realocação temporária de pacientes hematológicos para outro setor entre janeiro de 2014 a agosto do mesmo ano.

Em relação ao consumo, é possível observar na Figura 9, o aumento subsequente da média mensal de consumo de Voriconazol para 11,4 a partir de novembro de 2011 e para 20

DDD/ 1000 pacientes-dia em agosto de 2013, perdurando até agosto de 2014. Após tal período, houve a implementação da medida restritiva e a profilaxia para infecções fúngicas, quando indicada, passou a ser feita com Fluconazol, associada ao rastreio com dosagem sérica de Galactomanana.

Após a redução de custo e consumo com o início da medida restritiva podemos observar um novo aumento de consumo de Voriconazol (Figura 9) a partir de maio de 2017.

O contexto em 2017 era de novo aumento de casos de infecções fúngicas possíveis e provadas dentre os pacientes da hematologia e/ou transplante de medula óssea. Frente a esse cenário, conforme atas de discussões realizadas pela equipe da CCIH, foi indicada a profilaxia antifúngica primária com Voriconazol para todos os pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Anemia Aplástica grave e para outros pacientes com doenças refratárias ou com previsão de neutropenia prolongada, de forma particularizada. Em dados ainda não publicados do HCFMRP-USP foi possível verificar uma redução da incidência das infecções fúngicas com a nova indicação de profilaxia.

Além das infecções fúngicas em pacientes onco hematológicos, outras afecções podem se apresentar em pacientes críticos, como a candidemia, e doenças endêmicas relacionadas ao subdesenvolvimento e localização tropical, o que deve ser tomado como uma especificidade do serviço estudado.

Em 2017, 94% dos casos novos de Leishmaniose visceral ocorreram em 7 países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2018). Todos países em desenvolvimento. Além disso, a Paracoccidioidomicose é uma doença que aflige o continente americano e 80% dos casos são diagnosticados apenas no Brasil (SHIKANAI-YASUDA, 2018).

No contexto apresentado de infecções fúngicas em pacientes graves e doenças endêmicas, é possível observar um aumento crescente do consumo de Micafungina, Figura 10, e Anfotericina B Complexo Lipídico, Figura 7. O aumento progressivo do consumo de Anfotericina B Complexo Lipídico se dá também em grande parte como substituição ao uso da Anfotericina B Lipossomal, incentivado pela política de ressarcimento e efeitos adversos praticamente equivalentes em relação à formulação lipossomal (FALCI, PASQUALOTTO, 2015).

Neste contexto, alguns autores já referem-se a importância de se ter programas de uso racional de antifúngicos ou em inglês *antifungal stewardship* (AFS) (RIERA, 2019), principalmente devido à baixa conformidade com os guias e a relutância para descalonar a terapia quando um paciente crítico está melhorando com um tratamento de largo espectro.

A política de ressarcimento também reduziu significativamente o custo com duas formulações de anfotericina a partir de janeiro de 2016.

O impacto sobre o custo com esses medicamentos é nítido e provocou, com seu início, a redução ainda maior da média mensal de custo. No entanto, apesar da política de ressarcimento ter contribuído de forma importante sobre a redução do custo como as formulações ressarcidas de anfotericina, os dados de custo projetados, dentro do que chamamos de cenário 2, demonstram que o custo ainda apresentaria queda (Figura 20) num cenário em que o hospital pagasse integralmente por esses medicamentos.

Dentre outras influências sobre o custo com os antifúngicos, a expiração da patente do medicamento Voriconazol também propiciou outra perceptível redução de custo com tal medicação.

O antifúngico Voriconazol teve o primeiro genérico registrado na ANVISA em novembro de 2014 (BRASIL, 2019) e as primeiras compras de Voriconazol em formulações genéricas ou similares, disponíveis no mercado, pelo HCFMRP-USP foram registradas em 2016 para a formulação comprimido e em 2018 para formulação injetável, podendo-se observar preços mínimos praticados bem menores (Apêndice H). Assim, o aumento do consumo ocorrido a partir de maio de 2017, como observado na Figura 9, não teve reflexo de aumento da média mensal de custo.

5.4. Análise de custo e consumo dos antimicrobianos não restritos

Apesar de haver vários estudos sobre a efetividade das medidas restritivas sobre o consumo de antimicrobianos, evidências do impacto dessas medidas sobre a resistência bacteriana, em ambiente hospitalar são baseadas em pesquisas de baixa qualidade (CHATZOPOULOU, 2019). Este trabalho, após revisão sistemática de 29 estudos sobre o assunto, pontua que uma restrição, em particular, poderia levar a uma redução relevante no uso de antibióticos e uma troca em direção ao uso de agentes substitutos com alteração análoga sobre a pressão evolucionária.

Nesse sentido, é preocupante evidenciar em nosso estudo o aumento de consumo dos medicamentos Meropenem (Figura 19), Vancomicina (Figura 18), Ceftriaxona (Figura 17) e Gentamicina (Figura 14). Meropenem e Vancomicina são medicamentos restritos em alguns guias de antibióticos em outras instituições internacionais (PUBLIC HEALTH ONTARIO, 2016, JOHN HOPKINS, 2015) e no guia para implementação de ASP em países de baixa e média renda da OMS, ambos os medicamentos encontram-se no grupo de observação, que inclui os antibióticos que devem ser priorizados como principais alvos de programas de gerenciamento local e monitoramento (WHO, 2019).

O antibiótico Meropenem apresentou aumento de 25,6% em sua média mensal de consumo em 1 ano após o início da medida restritiva e com 2 aumentos de média subsequentes até dezembro de 2018. Para a Vancomicina a média mensal aumentou em 10,8%, a partir de agosto de 2014, tendo também ainda maior aumento posteriormente.

Um estudo realizado na cidade de Nova Iorque, EUA, foi um dos primeiros a apontar um possível efeito indesejável da restrição (RAHAL, 1998). Os autores encontraram que a restrição do uso de cefalosporinas aumentou em 140% o consumo de Imipenem, resultando em aumento de 69% da resistência a esse antibiótico entre *Pseudomonas Aeruginosa*.

No editorial da revista JAMA em que o artigo de Rahal et al. (1998) foi publicado, John Burke analisa os possíveis efeitos adversos das medidas de controle e utilizou a expressão *squeezing the ballon* referindo-se que o controle de custos médicos é comparado ao espremer de um balão: restringir uma extremidade faz com que a outra extremidade fique inchada. O termo, a partir daí, passou a referir-se à desvantagem da restrição que, pode provocar um desvio do consumo levando ao aumento de uso e resistência aos agentes que não são restritos (PUBLIC HEALTH ONTARIO, 2016).

Chatzopoulou et al. (2019) reiteram a importância de se registrar taxas de resistências para os agentes substitutos. Relata também a falta de razões concretas que suportem as iniciativas de restrição implementadas e que não há aparente base teórica para suportar decisões clínicas em artigos relevantes. Assim, os motivos da escolha dos antimicrobianos restritos são de suma importância no contexto de implementação de medidas restritivas.

O custo com os antimicrobianos não restritos não impõe mais preocupação que o consumo dessa categoria estudada. A Figura 16, comparada à Figura 4, demonstra que o gasto com antimicrobianos não restritos é bem menor do que o gasto com os antimicrobianos restritos e permaneceu estável pela maior parte do tempo, com um aumento da média mensal ao final da

série temporal. Além disso, em geral tais antibióticos são mais baratos do que aqueles que sofreram restrição, exatamente pelos motivos econômicos que podem levar à restrição.

Também foi possível observar que, ao longo da série temporal, alguns medicamentos não restritos, que não tiveram quebra de patente, parecem ter sido afetados por fatores externos que interferiram no valor do preço praticado para compra pelo hospital.

Para o medicamento Ciprofloxacino é possível observar no Apêndice H que tal medicamento, em sua formulação injetável, se tornou aproximadamente 8 vezes mais caro a partir de 2015, tendo seu preço unitário máximo atingido R\$ 19,74 em 2018, quando em 2014 esse mesmo parâmetro era de R\$2,59. O preço unitário máximo praticado para o medicamento Cefepima em 2014 e 2015 foi discrepante em relação aos preços nos demais anos, sendo R\$15,13 em 2014 e R\$9,78 em 2015. O antibiótico Polimixina B teve seu preço reduzido praticamente pela metade, a partir de 2016.

5.5. Análise por instituto e setores

A variação do consumo de antimicrobianos é um componente que, inequivocamente, altera o gasto do hospital com tais medicamentos. O consumo é variável entre instituições e entre setores dentro da própria instituição dependendo das características das patologias tratadas por cada setor. A discussão sobre os resultados obtidos sobre esse tópico será apresentada a seguir.

Quando analisamos o consumo por medicamento podemos observar diferenças de padrões de consumo entre instituições. Comparando alguns antibióticos mais consumidos do nosso estudo (Tabela 5), no ano de 2010, com o consumo do Hospital São Paulo (HSP), da Universidade Federal de São Paulo, em 2006 (HIDALGO, 2008) observamos um consumo semelhante de:

- Amicacina: 16,1 DDD/1000 pacientes-dia (HCRP) e 1,2 DDD/100 pacientes-dia (HSP);
- Piperacilina/Tazobactam: 4,8 DDD/1000 pacientes-dia (HCRP) e 0,6 DDD/100 pacientes-dia (HSP);
- Polimixinas: 8,5 DDD/1000 pacientes-dia (HCRP) e 1,3 DDD/100 pacientes-dia (HSP);
- Meropenem: 68 DDD/1000 pacientes-dia (HCRP) e 0,8 DDD/100 pacientes-dia (HSP);

No entanto, o HCRP consumiu mais Cefepima e Ciprofloxacino e o HSP apresentou maior uso de Ampicilina/Tazobactam, Ceftriaxona e Vancomicina. Este mesmo estudo citado, encontrou o consumo de Anfotericinas de 2,2 DDD/100 pacientes-dia, sem especificar qual formulação. Considerando o consumo de todas as formulações de Anfotericina, em 2010, encontramos o valor de 33,2 DDD/1000 pacientes-dia, valor 1,5 vezes maior do que no HSP. O valor de 2018 é mais similar entre as instituições, sendo de 25,8 DDD/ 1000 pacientes-dia, neste serviço.

Quando comparamos nossos dados de consumo com os dados do hospital universitário no estado do Paraná (CALDEIRA, 2009), observamos que no HCFMRP-USP há um menor consumo de Amicacina e Ceftriaxona. No entanto, houve maior consumo de Ciprofloxacino e Vancomicina.

A análise de consumo de antimicrobianos também foi avaliada por institutos e setores. Um estudo foi proposto para demonstrar a importância de se avaliar o consumo de antibióticos por setores separadamente do uso global. Foi realizada avaliação retrospectiva de consumo em um hospital espanhol e demonstrou que o consumo de antibióticos no CTI é aproximadamente 3 vezes maior do que o consumo no restante do hospital como um todo (NÁJERA, 2003).

O estudo de consumo por setores no nosso serviço também evidenciou tal diferença. Avaliando, por exemplo, o ano de 2018 (Tabela 6), o consumo de antimicrobianos selecionados para esta análise no HC Campus foi de 551 DDD/1000 pacientes-dia e o do CTI desta mesma instituição, 2378 DDD/1000 pacientes-dia, um valor 4,3 vezes maior do que o hospital globalmente. Quando comparamos o consumo de antimicrobianos do CTI UE (1789 DDD/1000 pacientes-dia), com a sua respectiva instituição (846 DDD/1000 pacientes-dia) observamos uma relação de 2,1 vezes maior de consumo.

O estudo realizado em hospital universitário no estado do Paraná (CALDEIRA, 2009), evidenciou, ao analisar o consumo de antimicrobianos de 1999 a 2004, que o CTI também representou o maior uso de antibióticos, seguido da central de quimioterapia e Clínica Médica. Diferentemente, nossos dados demonstram que no HC Campus, o setor de Hematologia e TMO é o de maior consumo de antimicrobianos seguido do CTI. Já no instituto UE, o CTI é o setor de maior consumo seguido do setor na Neurologia e Clínica Médica (Tabela 6).

Deve-se levar em consideração as diferenças entre profissionais e doenças tratadas em cada setor, quando se avalia o consumo de antimicrobianos e a resposta quanto ao início de medidas como a restritiva.

Medidas de pré autorização apresentam algumas desvantagens como perda de autonomia por parte dos prescritos, inacurácia de recomendação em caso de falha de comunicação, bem como possibilidade de retardar o início da terapia (BARLAM, 2016) e tais situações influenciam a adesão dos profissionais.

Neste contexto comportamental, um estudo qualitativo robusto de 2019 investigou determinantes culturais e de contexto sobre as medidas de ASP em diferentes cenários globais (CHARANI, 2019). Os autores referem que a tomada de decisão no contexto de serviço de saúde é complexa e direcionada por muitos atores e ações, e sobre a antibioticoterapia, há prioridades diferentes e contextos culturais que influenciam o comportamento de cada profissional.

Charani et al. (2019), apontam também que os esforços dos grupos e medidas de ASP colocam expectativas em clínicos autônomos ou cirurgiões para que mudem o comportamento sobre o que para eles é norma dentro de suas especialidades.

O estudo de Kawanami e Fortaleza (2011), que encontrou em 2015, prescrição inapropriada de antibióticos parenterais em 34,6% das prescrições estudadas, também encontrou como fatores preditores de inadequação: paciente no setor de cuidados intensivos e prescrições de finais de semana ou feriados, dentre outros fatores.

O presente estudo demonstrou a evolução do consumo de antimicrobianos restritos nas unidades de CTI do HC Campus e UE, evidenciando que a média mensal de consumo de tais medicamentos não se reduziu imediatamente após o início da medida restritiva, mas sim em meados de 2015, diferente do setor de Clínica Médica em que a redução foi mais imediata.

Todos esses dados conjuntamente analisados apontam para a importância de serem considerados os fatores humanos e as diferenças entre as patologias e grau de complexidade entre os setores, considerando o contexto e particularidades de cada setor para melhorar a efetividade das medidas de ASP.

5.6. Limitações e Considerações finais

Como uma primeira limitação, apontamos que neste estudo não foram estudados os desfechos como mortalidade, taxas de infecção hospitalar, redução de efeitos adversos provocados por antimicrobianos, taxas de susceptibilidade aos antibióticos ou alteração nas taxas de infecções por *C. difficile*, parâmetros esses que fazem parte de estudos de custo

efetividade de medidas de ASP (BARLAM, 2016; FILE JR, SRINIVASAN, BARTLETT, 2014).

O propósito deste presente estudo foi realizar análise de custo e consumo de antimicrobianos através de análise de série temporal de 9 anos, compilando dados inéditos para este serviço. Tal análise se propõe como incentivo inicial para que estudos mais robustos sejam realizados na área de uso racional de antimicrobianos no HCFMRP-USP, uma vez que pudemos observar que medidas, como a restritiva, promoveram o impacto financeiro positivo para a instituição.

Deve-se ressaltar que, para este estudo, a finalidade do uso dos antimicrobianos não foi discriminada. Assim, foram considerados antimicrobianos utilizados globalmente para tratamento ou profilaxias, cirúrgicas ou clínicas. Além disso, da lista de antimicrobianos padronizados para uso hospitalar do HCFMRP-USP, não foram avaliados todos dentre os classificados como não restritos, por opção metodológica. Assim, existe um custo adicional com outros antimicrobianos, não quantificado por este estudo, que os autores acreditam não ter provocado prejuízo para as análises realizadas.

Para a análise de consumo é importante recordar que o consumo foi analisado pelo método de ATC/DDD (WHO, 2018) em que os dados obtidos para análise devem ser de população adulta. Portanto, como já explicitado na seção de Casuística e Métodos deste trabalho, o consumo foi considerado excluindo-se a população pediátrica.

Outra limitação encontrada durante o estudo foi a avaliação de custo e consumo do setor Hematologia/TMO (Apêndice K). Durante o ano de 2014, como já discutido previamente, os pacientes desse setor foram realocados para outros leitos dentro do hospital e, consequentemente, os antimicrobianos eram prescritos para um centro de custo diferente. Dessa forma, houve uma redução de custo e consumo artificial para os meses entre janeiro e agosto de 2014 o que prejudicou a análise da série temporal desse setor.

A discussão dos dados obtidos neste estudo e comparação com a literatura existente também apresentou limitações. Como algumas revisões sistemáticas sobre o assunto citam, há dificuldade em se realizar recomendações gerais uma vez que os estudos são de baixa qualidade dos métodos e há variações e heterogeneidade de intervenções (VAN DIJCK, 2018).

Além disso, os tipos de intervenções realizadas geralmente se sobrepõem, sendo difícil a avaliação de intervenções de ASP isoladamente, a exemplo da revisão da Cochrane que

encontrou poucos estudos que comparavam isoladamente duas intervenções (DAVEY, 2017). O presente estudo se propôs avaliar o impacto da implementação da medida restritiva, mas deve-se ressaltar que durante todo o período da série temporal outras estratégias para promoção do uso racional de antimicrobianos também foram realizadas de forma constante como a consultoria, auditoria e *feedback*, atualizações e divulgação do guia de antimicrobianos. No entanto, o início da medida restritiva não foi concomitante com o estabelecimento de nenhuma outra medida, sendo assim, a avaliação do seu impacto foi possível.

São evidentes também os vários métodos para se realizar a medida de consumo. Um artigo aponta para pelo menos três possibilidades de medida: DDD- dose diária padrão, DOT – dias de terapia e PDD- dose diária prescrita (KUSTER, 2008). Os autores também apontam que existe grandes diferenças entre os cálculos utilizados entre os hospitais, bem como há falta de informações sobre o cálculo de número de leitos-dia e fonte de coleta de dados. A estratificação de uso em áreas específicas, cirúrgicas e não cirúrgicas, também é um assunto que requer atenção para se apresentar a taxa de consumo de antibióticos (KRITSOTAKIS, GIKAS, 2006).

A revisão da literatura realizada para o presente estudo também demonstrou heterogeneidade entre os testes estatísticos utilizados entre os estudos.

Assim, uma contribuição importante deste estudo foi a análise dos dados mensais de custo e consumo através de série temporal e por método estatístico que estima o momento em que houve mudanças de média e os patamares dessas médias. Tal abordagem possui benefício de não impor períodos pré estabelecidos sobre intervenções ocorridas, dessa forma, pontos de mudança são encontrados sem pressupostos e outras interferências sobre os dados podem ser estudadas.

Outro ponto positivo do nosso estudo foi realizar análises por medicamentos, classes (antivirais, antifúngicos, antibióticos), categorias (restritos e não restritos) e por institutos e setores. Vários artigos encontrados na literatura não deixam claro em suas análises quais os medicamentos escolhidos para serem restritos em suas instituições o que mascara os dados de redução de consumo ou a possível ocorrência do *squeezing the balloon*.

6. Conclusões

A partir dos resultados obtidos por este trabalho é possível verificar que o investimento financeiro feito pela administração hospitalar em equipe médica para promoção do uso racional de antimicrobianos foi capaz de reduzir o custo e consumo de antimicrobianos específicos.

A principal e mais imediata redução relacionada ao início da medida restritiva, ou seja, pré-autorização obrigatória, diz respeito ao custo e consumo dos antifúngicos, Voriconazol e Anfotericina B Lipossomal. Dentre os antibióticos restritos, houve redução do consumo de Amicacina, a partir de sua restrição, mas foi observado aumento secundário no consumo da Gentamicina, medicamento não restrito.

Outros antibióticos restritos demonstraram discreto aumento de consumo após a restrição, como Piperacilina/Tazobactam e Polimixina B, levantando as hipóteses de que podem estar melhor indicados, já que dependem da discussão para serem liberados, ou de que houve mudança do perfil bacteriano ao longo do tempo, fator não estudado neste trabalho.

A implementação de medidas restritivas deve ser acompanhada de atenção especial para o aumento secundário de consumo de medicações não restritas como verificamos neste estudo para Gentamicina, Meropenem, Vancomicina e Ceftriaxona. O efeito *squeezing the balloon* pode ser prejudicial e deve ser abordado.

A avaliação de custo e consumo de antimicrobianos deve levar em consideração os diferentes institutos e setores pois cada local avaliado possui especificidades próprias, modificando o perfil de consumo dos medicamentos.

7. Sugestões para trabalhos futuros

Este presente trabalho, de caráter inicial, conseguiu expor a importância do trabalho de promoção do uso racional de antimicrobianos realizado pela equipe da CCIH/CUCA no HCFMRP- USP. Foi possível perceber que o investimento nestes profissionais é capaz de promover redução de custo e consumo de antimicrobianos. No entanto, é preciso que trabalhos mais robustos sejam realizados a fim de avaliarem variáveis em estudos de custo efetividade.

Sugerimos a realização também de estudos com metodologia prospectiva que poderão avaliar se a redução de consumo de antimicrobianos específicos ou aumento de consumo de outros foram associadas à também melhor qualidade de prescrições, redução da mortalidade e redução de efeitos adversos.

8. Bibliografia

ALLEGIANZI, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 377, n. 9761, p. 228–241, 2011. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)>.

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States 2013. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>>. Acesso em: 18/10/2019.

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP A practical guide to implementation in hospitals. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.biomerieux.com>. Acesso em: 18/10/2019.

BARLAM, T. F. et al. 3 Cdc Idsa. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, p. 51–77, 2016.

BEARDSLEY, J. R. et al. Show Me the Money: Long-Term Financial Impact of an Antimicrobial Stewardship Program. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 33, n. 4, p. 398–400, 2012.

BENKO, R.; BENNIE, M.; COENEN, S. Drug utilization research in the area of antibiotics. In: **Drug Utilization Research**. [s.l.: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. p. 270–283.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. p. 1–30, 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde. 2014, 132 p.

BURKE, J. P. Antibiotic Resistance — Squeezing the Balloon? **Jama**, v. 280, n. 14, p. 1270–1271, 2012.

BURKE, J. P. Infection control - A problem for patient safety. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 7, p. 651–656, 2003.

CALDEIRA, L. D. F.; BURATTINI, M. N. Analysis of antimicrobials' consumption profile in a University Hospital of Western Paraná, Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 2, p. 295–302, 2009.

CHARANI, E. et al. Investigating the cultural and contextual determinants of antimicrobial stewardship programmes across low-, middle- and high-income countries—A qualitative study. **PLoS ONE**, v. 14, n. 1, 2019.

CHATZOPOULOU, M.; REYNOLDS, L. Role of antimicrobial restrictions in bacterial resistance control: a systematic literature review. **Journal of Hospital Infection**, v. 104, n. 2, p. 125–136, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.09.011>>.

CHUNG, G. W. et al. Antimicrobial stewardship: A review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 151–157, 2013.

COLEMAN, R. W. et al. Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: Experience at the Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. **The American Journal of Medicine**, v. 90, n. 1, p. 439–444, 1991.

Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF). Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/assistencia-farmacutica/medicamentos-rename/cesaf>>. Acesso em: 18/10/2019.

DAVEY, P. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (updated protocol). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 2, 2017.

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

FALCI, D. R.; PASQUALOTTO, A. C. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. **Clinical & Biomedical Research**, v. 35, n. 2, p. 65-82, 2015.

FILE, T. M.; SRINIVASAN, A.; BARTLETT, J. G. Antimicrobial stewardship: importance for patient and public health. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 59, n. Suppl 3, p. S93-S96, 2014.

FRIDKIN, S. et al. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. v. 63, p. 194-200, 2014.

Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2019. Disponível em: <https://www.whocc.no/filearchive/publications/2019_guidelines_web.pdf>. Acesso em: 18/10/2019.

HEINEMAN, H. S.; WATT, V. S. All-inclusive concurrent antibiotic usage review: A way to reduce misuse without formal controls. **Infection Control**, v. 7, n. 3, p. 168-171, 1986.

HIDALGO, S. R. Análise do perfil de consumo de antimicrobianos e correlação com resistência bacteriana de alguns agentes isolados em hemoculturas de um hospital de ensino de São Paulo. 2008. 118 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2008.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. Manual de Antimicrobianos. Disponível em: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2019.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. Lista de Medicamentos Padronizados 2019-2020. Disponível em: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2019.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. Relatório de Gestão 2015-2018. Disponível em: <<https://site.hcrp.usp.br/wp-content/uploads/documentacao/relatorio/Relatorio-de-Gestao-2015-2018.pdf>>. Acesso em 02/08/2019.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. Manual de Antimicrobianos. Disponível em: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=series-historicas>>. Acesso em: 11/06/2019.

JOHANNSSON, B. et al. Improving Antimicrobial Stewardship The Evolution of Programmatic Strategies and Barriers. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 32, n. 4, p. 367-374, 2011.

KAWANAMI, G. H.; FORTALEZA, C. M. C. B. Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: A study in a small teaching hospital in Brazil. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 43, n. 6–7, p. 528–535, 2011.

Killick R, Haynes K, Eckley IA (2016). *_changepoint: An R package for changepoint analysis_*. R package version 2.2.2, <URL: <https://CRAN.R-project.org/package=changepoint>>.

KLEIN, E. Y. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 15, p. E3463–E3470, 2018.

KRITSOTAKIS, E. I.; GIKAS, A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: Methods, trends and targets. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 12, n. 8, p. 701–704, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01415.x>>. Acesso em: 11/03/2020.

KUSTER, S. P. et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: Comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. **Infection**, v. 36, n. 6, p. 549–559, 2008.

Lista de preços de medicamentos da CMED, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2016-05-23.pdf/c9eefbc3-28b1-485d-95bd-66fb6b65c21e>. Acesso em: 11/03/2020.

Lista de preços de medicamentos da CMED, 2017. Disponível em: <http://cidadao.saude.al.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/LISTA2_CONFORMIDADE_GOV_2017-10-20.pdf>. Acesso em: 11/03/2020.

Lista de preços de medicamentos da CMED, 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-12-11.pdf/0b6f8b3a-497c-4839-acd2-58fcae751d2>. Acesso em: 11/03/2020.

MALIK, B.; BHATTACHARYYA, S. Antibiotic drug-resistance as a complex system driven by socio-economic growth and antibiotic misuse. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-46078-y>>.

Medicamentos Genéricos Registrados. ANVISA. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/1.2+Gen%C3%A9ricos+registrados+-+por+refer%C3%Aancia+27-08-2019/e1b3712f-5282-4e8c-b96d-2da759708735>>. Acesso em: 01/10/2019.

NÁJERA, L. H. et al. Trends in antimicrobial utilization at a Spanish general hospital during a 5-year period. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 12, n. 3, p. 243–247, 2003.

OKEKE, I. N.; LAMIKANRA, A.; EDELMAN, R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. **Emerging Infectious Diseases**, v. 5, n. 1, p. 18–27, 1999.

OKUMURA, L. M. et al. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 255–261, 2016.

Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Antimicrobial Stewardship Strategy: Formulary restriction with preauthorization. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2016. Disponível em: <<https://www.publichealthontario.ca/apps/asp>>.

[strategies/data/pdf/ASP_Strategy_Formulary_Restriction_Preauthorization.pdf](#)>. Acesso em: 07/08/2019.

R Core Team (2016): R a language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>

RAHAL, J. J. et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. **Jama**, v. 280, n. 14, p. 1233–1237, 1998.

RIERA, F.; CAEIRO, J. P.; SOTOMAYOR, C. E. Antifungal Stewardship in Low- and Middle-Income Countries. **Current Treatment Options in Infectious Diseases**, v. 11, n. 3, p. 292–299, 2019.

SEMRET, M.; HARAOU, L. P. Antimicrobial Resistance in the Tropics. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 33, n. 1, p. 231–245, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.009>>.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 27, n. spe, p. e0500001, 16 ago. 2018.

SPELLBERG, B. et al. Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for the Future. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 9, p. 1279–1286, 2004.

STANDIFORD, H. C. et al. Antimicrobial Stewardship at a Large Tertiary Care Academic Medical Center: Cost Analysis Before, During, and After a 7-Year Program. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 33, n. 4, p. 338–345, 2012.

The Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program. Antibiotic Guidelines 2015-2016. Disponível em: <<https://pt.slideshare.net/UtaiSukviwatsirikul/antibiotic-guideline-20152016>>. Acesso em: 05/05/2020.

TIMBROOK, T. T.; HURST, J. M.; BOSSO, J. A. Impact of an antimicrobial stewardship program on antimicrobial utilization, bacterial susceptibilities, and financial expenditures at an academic medical center. **Hospital Pharmacy**, v. 51, n. 9, p. 703–711, 2016.

VAN BOECKEL, T. P. et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 742–750, 2014. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)>.

VAN DIJCK, C.; VLIEGHE, E.; COX, J. A. Antibiotic stewardship interventions in hospitals in low-and middle-income countries: A systematic review. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, n. 4, p. 266–280, 2018.

WHITE, JR., A. C. et al. Effects of Requiring prior Authorization for Selected Antimicrobials: Expenditures, Susceptibilities, and Clinical Outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, n. 2, p. 230–239, 1997.

WHO | **Epidemiological situation.** Disponível em: <<https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>>. Acesso em: 13/05/2020.

World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329404>>. Acesso em: 25/02/2020.

World Health Organization. ATC/DDD Index 2019. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 01/06/2019.

World Health Organization. DDD alterations from 2005-2019. Disponível em: <https://www.whooc.no/atc_ddd_alterations_cumulative/ddd_alterations/>. Acesso em: 01/06/2019.

Anexos

Anexo A: Capa e página de rosto da lista de Medicamentos Padronizados 2019-2020 (pág 1/2).

Medicamentos Padronizados 2019 - 2020

***HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO***

Anexo A: Capa e página de rosto da lista de Medicamentos Padronizados 2019-2020 (pág 2/2).

Divisão de Assistência Farmacêutica

Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo de
Ribeirão Preto

**Medicamentos Padronizados
2019 - 2020**

Elaboração
Divisão de Assistência Farmacêutica
Telefones: 16 3602 2286 – 16 3602 2292
email: farmacia@hcrp.usp.br

Ribeirão Preto
Agosto/2019

2

Anexo B: Ficha de Solicitação de Anfotericina B lipossomal para casos de Leishmaniose (pág 1/2).

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
Setor Comercial Sa, Quadra 04, Bloco A, 2º andar Brasília/DF - CEP 70.304-000
Fax: (61) 3213-8140 Tel: (61) 3213-8153
E-mail: leishmanioses@saude.gov.br

Ficha de solicitação de anfotericina B lipossomal para pacientes com leishmaniose

Número da ficha: ____/____/____ (Para uso do Ministério da Saúde)

Número da notificação no Sinarc: _____ (Solicitar ao serviço de vigilância epidemiológica)

Data da solicitação: ____/____/____

Forma clínica:

() Leishmaniose visceral () Leishmaniose tegumentar difusa

() Leishmaniose tegumentar cutânea () Leishmaniose tegumentar mucosa

INSTITUIÇÃO SOLICITANTE

Hospital ou instituição: _____

Médico solicitante: _____

CRM: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____

Responsável pelo recebimento: _____

Cargo: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____

Endereço para entrega: _____

CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do paciente: _____

Nome da mãe: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () Masculino () Feminino Peso: ____ kg

Município de residência: _____ UF: _____

DADOS CLÍNICOS ATUAIS (Descreva brevemente a história clínica do paciente, como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros):

Início dos sinais e sintomas: ____/____/____

Exame Clínico:

() Febre () Diarreia () Arritmia cardíaca

() Esplenomegalia () Icterícia () Vômitos

() Hepatomegalia () Fenômenos hemorrágicos () Dispneia

() Palidez () Ederma localizado () Outros: _____

() Desnutrição grave () Ederma generalizado

Doenças associadas:

() Ausente () HIV/AIDS

() Doença renal () Infecção bacteriana. Especificar: _____

() Doença cardíaca Outras: _____

() Doença hepática

TRATAMENTOS ESPECÍFICOS PARA LV

() Virgem de tratamento

Anexo B: Ficha de Solicitação de Anfotericina B lipossomal para casos de Leishmaniose (pág

() Antimoniato de N-metil Glucaminc:		
Dosagem: _____ mg/50+50g/dia	nº de doses: _____	nº de esquemas: _____
() Desoxicolato de anfotericina B:		
Dosagem: _____ mg/kg/dia	nº de doses: _____	nº de esquemas: _____
() Anfotericina B lipossomal:		
Dosagem: _____ mg/kg/dia	nº de doses: _____	nº de esquemas: _____

EXAMES COMPLEMENTARES ATUAIS

Hemácias: _____ x10 ⁶	Neutrófilos: _____ mm ³	Ativ. de protrombina: _____ %
Hematócrito: _____ %	AST/TGO: _____ U/L	Albumina: _____ g/dl.
Hemoglobina: _____ g/dl	ALT/TGP: _____ U/L	Globulina: _____ g/dl.
Plaquetas: _____ mm ³	Bilirrubina total: _____ mg/dl.	Ureia: _____ mg/dl.
Leucócitos: _____ mm ³	Bilirrubina direta: _____ mg/dl.	Creatinina: _____ mg/dl.

Outros: _____

EXAME PARASITOLÓGICO: Data do exame: ____/____/____

Aspirado de medula: () Positivo () Negativo Outros: _____ () Positivo () Negativo

EXAME SOROLÓGICO: Data do exame: ____/____/____

RIFI (diluição): _____ Teste rápido: _____ Elise: _____

Outros: _____ () Positivo () Negativo

OUTROS EXAMES (Ex: PCR): _____ Data do exame: ____/____/____

CRITÉRIO DE INDICAÇÃO DA ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL

() Idade menor que 1 ano (critério exclusivo para leishmaniose visceral)

() Idade maior que 50 anos (critério exclusivo para leishmaniose visceral)

() Insuficiência renal

() Insuficiência hepática

() Insuficiência cardíaca

() Transplantados, cardíacos, renais ou hepáticos;

() Intervalo QT corrigido maior que 450 ms

() Uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT

() Hipersensibilidade ao antimonial pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV

() Infecção pelo HIV (tratamento) (critério exclusivo para leishmaniose visceral)

() Infecção pelo HIV (profilaxia secundária) (critério exclusivo para leishmaniose visceral)

() Comorbidades que comprometem a imunidade. Qual? _____ (critério exclusivo para L. visceral)

() Uso de medicação que compromete a imunidade. Qual? _____ (critério exclusivo para L. visceral)

() Falha terapêutica ao antimonial pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV

() Gestantes (critério exclusivo para leishmaniose visceral)

() Escore de gravidade clínico $\geq 4^1$ Informar valor: _____ (critério exclusivo para leishmaniose visceral)

() Escore de gravidade clínico-laboratorial ≥ 6 Informar valor: _____

Dose prescrita: _____ mg/kg/dia Dias de tratamento: _____ Número de ampolas: _____

(Assinatura e carimbo do médico)

¹ Os escores de gravidade estão descritos no manual de leishmaniose visceral; recomendações clínicas para redução da letalidade, que podem ser acessado no link: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizacao/assessoria/leishmaniose_visceral.pdf

Anexo C: Ficha de Solicitação de Anfotericina B Complexo Lipídico para casos de micoses endêmicas e oportunistas (pág 1/2).

FICHA DE SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS PARA PACIENTES COM MICOSSES SISTÊMICAS ENDÊMICAS
<p>Número da ficha: ____/____/____ (Para uso do Ministério da Saúde)</p> <p>Número da notificação no Sinan: _____ (Solicitar ao serviço de vigilância epidemiológica)</p> <p>Data da solicitação: ____/____/____</p>
<p>INSTITUIÇÃO SOLICITANTE</p> <p>Hospital ou instituição: _____</p> <p>Médico solicitante: _____</p> <p>CRM: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____</p> <p>Responsável pelo recebimento: _____</p> <p>Cargo: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____</p> <p>Endereço para entrega: _____</p> <p>CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____</p>
<p>IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE</p> <p>Nome do paciente: _____</p> <p>Nome da mãe: _____</p> <p>Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () Masculino () Feminino Peso: ____ kg</p> <p>Endereço de procedência: _____</p> <p>Município de residência: _____ UF: _____</p>
<p>DADOS CLÍNICOS ATUAIS (Descreva brevemente a história clínica do paciente, como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros):</p> <p>Início dos sinais e sintomas: ____/____/____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Co-morbidades:</p> <p>() Ausente () Doença renal () Doença cardíaca () Doença hepática</p> <p>() HIV/aids () Infecção bacteriana. Especificar: _____</p> <p>Outras: _____</p>
<p>EXAME MICOLÓGICO: MATERIAL _____: () Positivo () Negativo</p> <p>OUTROS: _____</p> <p>DIAGNÓSTICO : (Especificar e anexar cópia do laudo)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

Anexo C: Ficha de Solicitação de Anfotericina B Complexo Lipídico para casos de micoses endêmicas e oportunistas (pág 2/2).

EXAMES COMPLEMENTARES ATUAIS		
Hemácias: _____ x10 ⁶	Hematócrito: _____ %	Hemoglobina: _____ g/dl
Plaquetas: _____ mm ³	Leucócitos: _____ mm ³	Neutrófilos: _____ mm ³
AST/TGO: _____ U/L	ALT/TGP: _____ U/L	Bilirrubina total: _____ mg/dl
Bilirrubina direta: _____ mg/dl	Ativ. de protrombina: _____ %	Albumina: _____ g/dl
Globulina: _____ g/dl	Ureia: _____ mg/dl	Creatinina: _____ mg/dl
Outros: _____		
TRATAMENTO(S) ESPECÍFICO(S) REALIZADO(S) (Solicitação individual)		
() Virgem de tratamento		
() Anfotericina B Desoxicolato	Dose total administrada: _____	
() Anfotericina B complexo lipídico: Dose: _____ mg/kg/dia	Dose total administrada: _____	
() Anfotericina B lipossomal: Dose: _____ mg/kg/dia	Dose total administrada: _____	
() Itraconazol : Dose diária:	Tempo de tratamento: _____	
() Fluconazol sol.injetável Dose diária:	Tempo de tratamento: _____	
() Fluconazol cápsulas Dose diária:	Tempo de tratamento: _____	
() Flucitosina Dose diária:	Tempo de tratamento: _____	
ESQUEMA TERAPÊUTICO PRESCRITO:		
Medicamento(s): _____		
Dose(s) prescrita(s): _____		
Tempo previsto de tratamento: _____ Quantitativo(s) _____		
INDICAÇÃO DO COMPLEXO LIPÍDICO DE ANFOTERICINA B ou ANFOTERICINA LIPOSSOMAL		
() Insuficiência renal estabelecida		
() Refratariedade à outro esquema terapêutico		
() Transplantados renais, cardíacos e hepáticos		
() Outra indicação Especificar: _____		
_____ (Assinatura e carimbo do médico)		
PARA USO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE		
☐ Solicitação integralmente atendida	Total liberado:	
☐ Solicitação parcialmente atendida	Total liberado:	
☐ Solicitação não atendida		
OBS: _____		

Anexo D: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 06 de junho de 2019.

Ofício nº 1772/2019
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 6211/2019

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado “ANÁLISE DE CUSTO DA INTERVENÇÃO DO TIPO RESTRIÇÃO E CONTROLE DA PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS ESPECÍFICOS COMO MEDIDA DE PROMOÇÃO DO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EM AMBIENTE HOSPITALAR”, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 491ª Reunião Ordinária realizada em 03/06/2019, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRA. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DO HCRP E DA FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
ANDRÉA BELTRAMI DOLTRARIO
ORIENTADOR: PROF. DR. RODRIGO DE CARVALHO SANTANA
Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário - Monte Alegre
14045-900 Ribeirão Preto - SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733 IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(016)3602-2228 e-mail: cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

Apêndices

Apêndice A: Exemplo de planilha obtida com dados sobre a dispensação dos medicamentos, contendo.

Cód.Mat									
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Cód.Mat	Nome do Medicamento	Mês de Referência	C.Custo Solic	Centro de Custo Solicitante	Registro	Nome do Paciente	Dt de Nascimento	Idade
2	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	01/2010	CACR00023	ENFERMARIA DA UETDI			14/12/1978	031 anos
3	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	01/2010	CACR00023	ENFERMARIA DA UETDI			29/11/1957	052 anos
4	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	01/2010	CACR03015	SECAO DE ENFERMAGEM 10-ANDAR CIRURGIA			17/09/1936	073 anos
5	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	01/2010	CACM01018	SECAO DE ENFERMAGEM DE CTI			29/08/1963	056 anos
6	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	01/2010	CACM02011	UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL			03/11/1964	054 anos
7	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	02/2010	CACR00023	ENFERMARIA DA UETDI			14/12/1978	031 anos
8	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	02/2010	CACE04049	ENFERMARIA DE HEMATOLOGIA - 6B - QUIMIOT			15/07/1973	036 anos
9	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	02/2010	CACE01012	SECAO DE ENFERMAGEM 5 - CLINICA MEDICA			18/10/1985	033 anos
10	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	02/2010	CACE0301X	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			15/07/1973	036 anos
11	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	02/2010	CACE0301X	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			11/03/1946	063 anos
12	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	02/2010	CACM01018	SECAO DE ENFERMAGEM DE CTI			15/07/1973	036 anos
13	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	03/2010	CACG06011	ENFERMAGEM DE DERMATOLOGIA - 4 A			09/08/1976	042 anos
14	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	03/2010	CACE0301X	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			03/08/1964	046 anos
15	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	03/2010	CACE0301X	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			04/03/1979	040 anos
16	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	03/2010	CACE0301X	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			09/06/1975	043 anos
17	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	03/2010	CACE04013	SECAO DE ENFERMAGEM 6-B CLINICA MEDICA			03/04/1952	067 anos
18	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	03/2010	CACM01018	SECAO DE ENFERMAGEM DE CTI			03/04/1952	067 anos
19	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	04/2010	CACR00023	ENFERMARIA DA UETDI			05/11/1949	060 anos
20	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	04/2010	CACR00023	ENFERMARIA DA UETDI			02/10/1978	031 anos
21	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	04/2010	CACR00023	ENFERMARIA DA UETDI			21/04/1980	039 anos
22	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	04/2010	CACR00023	ENFERMARIA DA UETDI			13/09/1978	031 anos
23	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	04/2010	CACR00036	HOSPITAL-DIA DA UETDI			14/04/1935	084 anos
24	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	04/2010	CACR01018	SECAO DE ENFERMAGEM 9-ANDAR CIRURGIA			17/08/1989	029 anos
25	54103198	LEVOFLOXACINO INJETÁVEL BOLSA 500 MG 100 ML	04/2010	CACM01018	SECAO DE ENFERMAGEM DE CTI			14/03/1981	032 anos

Apêndice B: Exemplo de planilha obtida com dados sobre a dispensação dos medicamentos, contendo demais dados fornecidos.

Cód.Mat									
E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	Centro de Custo Solicitante	Registro	Nome do Paciente	Dt de Nascimento	Idade	Quant Fornecida	Preço Unitário	C.Custo Atend	Centro de Custo Atendente
2	ENFERMARIA DA UETDI			14/12/1978	031 anos 01 mes 24 dias	18	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
3	ENFERMARIA DA UETDI			29/11/1957	052 anos 05 meses 24 dias	1	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
4	SECAO DE ENFERMAGEM 10-ANDAR CIRURGIA			17/09/1936	073 anos 03 meses 26 dias	5	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
5	SECAO DE ENFERMAGEM DE CTI			29/08/1963	055 anos 08 meses 25 dias	4	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
6	UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL			03/11/1964	054 anos 06 meses 21 dias	5	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
7	ENFERMARIA DA UETDI			14/12/1978	031 anos 01 mes 24 dias	4	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
8	ENFERMARIA DE HEMATOLOGIA - 6B - QUIMIOT			15/07/1973	036 anos 07 meses 02 dias	2	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
9	SECAO DE ENFERMAGEM 5 - CLINICA MEDICA			18/10/1985	033 anos 07 meses 06 dias	2	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
10	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			15/07/1973	036 anos 07 meses 02 dias	9	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
11	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			11/03/1946	063 anos 10 meses 25 dias	1	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
12	SECAO DE ENFERMAGEM DE CTI			15/07/1973	036 anos 07 meses 02 dias	1	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
13	ENFERMAGEM DE DERMATOLOGIA - 4 A			09/08/1976	042 anos 09 meses 15 dias	2	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
14	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			03/08/1964	045 anos 09 meses 18 dias	13	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
15	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			04/03/1979	040 anos 02 meses 20 dias	7	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
16	SECAO DE ENFERMAGEM 6-A MOLESTIAS INFEC			09/06/1975	043 anos 11 meses 15 dias	1	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
17	SECAO DE ENFERMAGEM 6-B CLINICA MEDICA			03/04/1952	067 anos 01 mes 21 dias	12	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
18	SECAO DE ENFERMAGEM DE CTI			03/04/1952	067 anos 01 mes 21 dias	6	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
19	ENFERMARIA DA UETDI			05/11/1949	060 anos 05 meses 21 dias	2	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
20	ENFERMARIA DA UETDI			02/10/1978	031 anos 10 meses 09 dias	7	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
21	ENFERMARIA DA UETDI			21/04/1980	039 anos 01 mes 03 dias	4	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
22	ENFERMARIA DA UETDI			13/09/1978	031 anos 09 meses 24 dias	24	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
23	HOSPITAL-DIA DA UETDI			14/04/1935	084 anos 01 mes 10 dias	42	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
24	SECAO DE ENFERMAGEM 9-ANDAR CIRURGIA			17/08/1989	029 anos 09 meses 07 dias	6	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G
25	SECAO DE ENFERMAGEM DE CTI			14/03/1981	032 anos 08 meses 21 dias	9	7.95	CFCA00115	SEÇÃO ESTOCAGEM FARMÁCIA G

Apêndice C: Tabela com antimicrobianos selecionados para análise em suas respectivas formulações disponíveis para o hospital, separados por tipo de uso, restritos e não restritos.

Antimicrobianos Restritos
Amicacina injetável ampola 100 mg 2 ml
Amicacina injetável ampola 500 mg 2 ml
Anfotericina B lipossomal injetável fr-amp 50 mg
Anfotericina B, desoxicolato injetável frasco-ampola 50 mg
Anfotericina B complexo lipídico frasco-ampola 100 mg 20 ml
Daptomicina injetável frasco-ampola 500 mg
Ertapenem sódico, injetável frasco-ampola 1g
Ganciclovir sódico, injetável fr-amp 500 mg
Ganciclovir sódico, solução injetável 100 mg, bolsa de 100 ml
Ganciclovir sódico, solução injetável 250 mg, bolsa de 250 ml
Ganciclovir sódico, solução injetável 500 mg, bolsa de 500 ml
Levofloxacino comprimido 500 mg
Levofloxacino injetável bolsa 500 mg 100 ml
Linezolida comprimido 600 mg
Linezolida injetável bolsa 600 mg 300 ml
Micafungina sódica injetável fr-amp 50 mg
Micafungina sódica, injetável fr-amp 100 mg
Piperacilina 4 g + Tazobactam 0,5 g inj. Fr-amp
Polimixina B, sulfato injetável fr-amp 500.000 UI
Sulbactam 0,5 g + Ampicilina 1g injetável frasco-ampola
Sulbactam 1 g + Ampicilina 2 g injetável frasco-ampola
Tigeciclina injetável frasco-ampola 50 mg
Voriconazol comprimido 200 mg
Voriconazol injetável frasco-ampola 200 mg
Antimicrobianos Não Restritos
Cefepima, clor. Injetável frasco-ampola 1g
Ceftriaxona dissódica injetável ev fr-amp 1 g
Ciprofloxacino inj. Frasco ou bolsa 200 mg 100 ml
Ciprofloxacino, cloridrato comprimido 500 mg
Gentamicina, sulf, injetável ampola 40 mg 1 ml
Gentamicina, sulf, injetável ampola 80 mg 2 ml
Imipenem + Cilastatina injetável fr-amp 500 mg
Meropenem injetável frasco-ampola 500 mg
Teicoplanina injetável frasco-ampola 200 mg
Vancomicina, clor. Injetável fr-amp 500 mg

Apêndice D: Tabela contendo os valores finais utilizados para cálculo do cenário 2, de projeção de custo, após correção para inflação, em reais (R\$).

Medicamento	Anos		
	2016	2017	2018
Anfotericina B Lipossomal	1032.36	985.74	984.39
Anfotericina B Complexo Lipídico	1385.17	1322.14	1320.75

Apêndice E: Tabela com antimicrobianos e formulações, tipo de uso, Código HC, Classificação ATC, DDD Index 2017, Unidade e Via de administração.

Nome do Antimicrobiano e Formulação	Tipo de uso	Código HC	Classificação ATC	DDD (2017)	Unidade*	Via de Administração**
Amicacina injetável ampola 100 mg 2 ml	RESTRITO	54103538	J01GB06	1 g	P	
Amicacina injetável ampola 500 mg 2 ml	RESTRITO	54103514	J01GB06	1 g	P	
Anfotericina B complexo lipídico frasco-ampola 100 mg 20 ml	RESTRITO	54100598	J02AA01	35 mg	P	
Anfotericina B, desoxicolato injetável frasco-ampola 50 mg	RESTRITO	54101700	J02AA01	35 mg	P	
Anfotericina B lipossomal injetável fr-amp 50 mg	RESTRITO	54100434	J02AA01	35 mg	P	
Cefepima, clor. Injetável frasco-ampola 1g	NÃO RESTRITO	54100689	J01DE01	2 g	P	
Ceftriaxona dissódica injetável ev fr-amp 1 g	NÃO RESTRITO	54104658	J01DD04	2 g	P	
Ciprofloxacino inj. Frasco ou bolsa 200 mg 100 ml	NÃO RESTRITO	54100859	J01MA02	0,5 g	P	
Ciprofloxacino, cloridrato comprimido 500 mg	NÃO RESTRITO	54100860	J01MA02	1 g	O	
Daptomicina injetável frasco-ampola 500 mg	RESTRITO	54109012	J01XX09	0,28 g	P	
Ertapenem sódico, injetável frasco-ampola 1g	RESTRITO	5410502X	J01DH03	1 g	P	
Ganciclovir sódico, solução injetável 100 mg, bolsa de 100 ml	RESTRITO	54106606	J05AB06	0,5 g	P	
Ganciclovir sódico, solução injetável 250 mg, bolsa de 250 ml	RESTRITO	54106503	J05AB06	0,5 g	P	
Ganciclovir sódico, solução injetável 500 mg, bolsa de 500 ml	RESTRITO	54106692	J05AB06	0,5 g	P	
Ganciclovir sódico, injetável fr-amp 500 mg	RESTRITO	5410175X	J05AB06	0,5 g	P	
Gentamicina, sulf, injetável ampola 40 mg 1 ml	NÃO RESTRITO	54102005	J01GB03	0,24 g	P	
Gentamicina, sulf, injetável ampola 80 mg 2 ml	NÃO RESTRITO	54102066	J01GB03	0,24 g	P	
Imipenem + Cilastatina injetável fr-amp 500 mg	NÃO RESTRITO	54105109	J01DH51	2 g	P	
Levofloxacino comprimido 500 mg	RESTRITO	54103186	J01MA12	0,5 g	O	
Levofloxacino injetável bolsa 500 mg 100 ml	RESTRITO	54103198	J01MA12	0,5 g	P	
Linezolida comprimido 600 mg	RESTRITO	54103216	J01XX08	1,2 g	O	
Linezolida injetável bolsa 600 mg 300 ml	RESTRITO	54103204	J01XX08	1,2 g	P	
Meropenem injetável frasco-ampola 500 mg	NÃO RESTRITO	54101657	J01DH02	2 g	P	
Micafungina sódica injetável fr-amp 50 mg	RESTRITO	54109966	J02AX05	0,1 g	P	
Micafungina sódica, injetável fr-amp 100 mg	RESTRITO	54109954	J02AX05	0,1 g	P	
Piperacilina 4 g + Tazobactam 0,5 g inj. Fr-amp	RESTRITO	54107313	J01CR05	14 g	P	
Polimixina B, sulfato injetável fr-amp 500.000 UI	RESTRITO	54100756	J01XB02	0,15 g	P	
Sulbactam 0,5 g + Ampicilina 1g injetável frasco-ampola	RESTRITO	54104750	J01CR01	2 g	P	
Sulbactam 1 g + Ampicilina 2 g injetável frasco-ampola	RESTRITO	54104762	J01CR01	2 g	P	
Teicoplanina injetável frasco-ampola 200 mg	NÃO RESTRITO	54104919	J01XA02	0,4 g	P	
Tigeciclina, 50mg	RESTRITO	54105013	J01AA12	0,1 g	P	
Vancomicina, clor. Injetável fr-amp 500 mg	NÃO RESTRITO	54105407	J01XA01	2 g	P	
Voriconazol comprimido 200 mg	RESTRITO	54105547	J02AC03	0,4 g	O	
Voriconazol injetável frasco-ampola 200 mg	RESTRITO	54105559	J02AC03	0,4 g	P	

Nota:

* g: gramas; mg: miligramas

** P: via parenteral; O: via oral

APÊNDICE F: Tabelas com pontos de início e fim de cada segmento e suas respectivas médias de custo em reais (R\$) e de DDD/1000 pacientes-dia

A média1 é referente ao seguimento que inicia no P1 e termina no P2.

A média2 é referente ao seguimento que inicia no P2 e termina no P3.

A média3 é referente ao seguimento que inicia no P3 e termina no P4.

A média4 é referente ao seguimento que inicia no P4 e termina no P5.

A média5 é referente ao seguimento que inicia no P5 e termina no P6.

A média6 é referente ao seguimento que inicia no P6 e termina no P7.

Custos

Variável	Pontos							Média dos segmentos						
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	Média1	Média2	Média3	Média4	Média5	Média6	
TotalAntim	1	29	42	50	54	71	108	#	540302,8	830144,9	1031380	1349281	893109,4	421095,3
AntimRest	1	29	44	56	64	71	108	#	408885,5	738215,3	1054332	637245,9	841465,9	294975,3
AntimNRest	1	10	20	32	43	89	108	#	145149,5	118568,5	139445,8	96733,81	119105,6	134492,4
NRestUe	1	10	20	32	43	89	108	#	59591,88	45767,34	57556,69	40166,26	44419,7	52046,13
NRestHc	1	10	24	31	48	90	108	#	85557,61	72844,91	90026,13	60924,09	75885,92	82761,43
RestUe	1	30	50	60	70	71	108	#	47903,29	104622,5	132545,6	88694,21	129981,1	49834,02
RestHc	1	29	43	56	64	71	108	#	361375,9	629453,2	913384,5	543375,7	741333,5	245141,3
Antif	1	29	43	56	64	71	108	#	312270,3	627623,1	820293	450978,8	641911,3	136382,8
AntibRest	1	42	46	56	72	102	108	#	82270,4	128400,2	206011,4	165398,9	116223,4	154962,8
AnfoComp	1	63	65	71	72	108		#	0	65748,14	14995,62	6779,929	366,4827	
AnfoLipo	1	29	36	64	71	74	108	#	213438,1	462393,1	332397,4	484794	295626,2	17770,82
AnfoDeso	1	20	71	73	78	81	108	#	1350,535	942,2416	3166,695	1677,51	1489,973	534,7637
Cefepima	1	23	44	48	63	66	108	#	14874,83	10526,7	14444,57	32132,05	25767,1	12531,95
Daptomicina	1	33	62	67	74	95	108	#	97,35454	1675,317	795,3613	2516,856	723,7448	2883,126
Ertapenem	1	2	25	62	96	103	108	#	3459,506	15586,9	13156,35	6794,098	11624,61	18297,41
ImpCilas	1	4	12	14	20	28	108	#	41305,64	14924,76	15918,48	7838,484	4876,493	752,8097
Meropenem	1	2	8	10	20	32	108	#	46561,66	59700,13	71513,18	54836	83337,57	57612,23
PipeTazo	1	47	50	60	65	84	108	#	3038,152	20898,51	11750,78	14994,61	27531,2	18215,4
Polimixina	1	45	48	50	56	71	108	#	10855,65	66365,13	32207,31	72803,92	48084,26	20875,15
Teicoplanina	1	7	8	29	30	58	108	#	9648,505	23876,46	10126,92	15053,38	7884,583	5259,783
Tigeciclina	1	36	54	67	72	97	108	#	21370,55	64352,33	52257,55	77409,51	45596,34	83944,58
Vancomicina	1	30	32	34	71	84	108	#	17957,96	31530,74	19731	14874,01	25478,13	18059,54
Ceftriaxona	1	43	58	61	78	82	108	#	2832,173	4199,176	10406,23	10899,3	8507,601	3866,742
Voriconazol	1	26	37	43	57	61	108	#	83410,86	195212,9	257464,7	426273,8	194724,6	77693,56
AmpSulb	1	49	57	63	69	81	108	#	1126,221	8025,068	5336,653	8732,509	6092,753	2216,435
Micafungina	1	38	82	92	101	102	108	#	103,8458	13401,12	24416,61	38752,4	28213,56	46257,34
Linezolida	1	20	28	36	62	84	108	#	17710,11	44846,74	36051,23	24035,53	17056,76	5482,145
Levofloxacino	1	15	19	46	52	60	108	#	638,4524	991,4861	639,0983	408,7722	747,2225	423,9082
Gentamicina	1	33	38	55	59	78	108	#	2215,127	4793,168	1061,586	2588,758	2190,287	1372,878
Ciprofloxacino	1	25	84	90	97	100	108	#	6552,008	4052,505	22444,37	35909,5	34941,9	39453,03
Amicacina	1	49	61	73	76	88	108	#	963,6895	2830,048	2595,78	886,0973	1450,211	554,1593
Ganciclovir	1	46	69	89	98	104	108	#	15334,48	28408,62	36556,94	23311,14	44587,64	25607,07
CtiHc	1	23	32	50	52	74	108	#	36170,93	67412,89	44596,84	121482,7	70802,52	40204,58
UcoHc	1	20	26	49	52	99	108	#	3446,507	8388,509	2857,733	7434,721	4180,327	6509,411
CtiUe	1	33	64	66	68	100	108	#	39519,27	35556,56	54342,9	43746,5	23802,41	32903,87
UcoUe	1	39	45	50	52	80	108	#	815,6051	6032,573	2672,705	5495,909	2777,166	1522,437
QueimUe	1	50	52	55	60	84	108	#	2742,097	6957,325	21669,58	8806,869	1395,278	2661,626
NeuroUe	1	40	57	64	65	72	108	#	10583,1	15032,3	23013,52	29412,11	18725,75	10106,51
ClinMedUe	1	28	36	38	52	77	108	#	21288,21	41796,09	70193,06	41900,44	29676,83	16142,94
ClinCirurUe	1	38	40	77	78	88	108	#	13493,88	26967,04	19398,82	29162,09	13814,1	21950,97
ClinCirurHc	1	14	29	56	66	68	108	#	26722,82	18400,14	23583,44	15580,05	87833,37	31696,84
ClinMedHc	1	46	54	64	68	69	108	#	55860,31	128819,5	75001,85	145037,2	138008	33073,79
OrtopHc	1	34	50	52	72	102	108	#	18720,14	28831,01	51499,11	25879,08	19416,2	40002,54
HemTmo	1	20	40	48	69	75	108	#	107468,2	176569,9	257549,9	123089,8	146689	55572,38
AntimRestProj	1	23	42	50	54	71	108	#	374341,9	674366,1	958163,6	1274777	750293,4	448395,5
AntifProj	1	29	43	56	64	71	108	#	312270,3	638310,9	832883,1	424459,5	673852,9	291643,0
AnfoCompProj	1	80	90	93	97	99	108	#	2998,6	48964,1	223441,6	95171,49	200093,6	136771,0
AnfoLipoProj	1	29	54	64	71	84	108	#	213438,1	407089,9	227959,2	531150,7	173174,3	73210,0

DDD

Variável	Pontos							Média dos segmentos						
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	Média1	Média2	Média3	Média4	Média5	Média6	
TotalAntim	1	21	48	78	89	94	108	#	507,8492	547,2926	588,9897	553,6255	585,9958	650,373
AntimRest	1	23	49	61	72	96	108	#	114,3615	144,3778	184,6076	156,7686	126,4982	176,1905
AntimNRest	1	30	34	69	78	92	108	#	400,9414	376,4241	411,2288	461,3912	436,9301	478,9921
Antif	1	23	58	74	91	101	108	#	39,56789	60,97581	49,28938	33,78477	55,27453	68,91216
Antiv	1	6	20	41	50	104	108	#	18,21001	14,1868	19,41765	8,265138	11,42029	9,432635
AntibRest	1	45	72	96	98	103	108	#	62,88886	101,136	77,03732	109,5684	84,82818	106,0047
RestUe	1	29	46	68	73	103	108	#	78,80614	124,3713	161,0224	138,6132	100,5834	146,2646
RestHc	1	23	49	61	72	95	108	#	117,0684	144,2623	180,6081	147,2564	121,2925	164,8676
NRestUe	1	21	24	34	78	92	108	#	577,7192	654,9032	608,5511	660,7584	635,7425	720,2193
NRestHc	1	69	78	80	98	101	108	#	323,3097	376,1668	339,5354	370,6634	355,2321	398,8808
AnfoComp	1	83	88	97	100	102	108	#	0,574214	6,235271	16,34696	21,79997	14,22779	25,3672
AnfoLipo	1	15	23	57	58	74	108	#	24,90712	29,82926	41,29865	48,51521	31,21134	10,68802
AnfoDeso	1	5	18	70	73	84	108	#	10,52807	6,269969	2,653123	8,023063	4,250131	1,37707
Cefepima	1	16	19	26	43	101	108	#	132,0084	112,446	127,4293	107,7604	90,65005	102,3264
Daptomicina	1	102	108					#	0,518336	2,022227				
Ertapenem	1	21	26	104	108			#	2,731202	4,745914	2,037645	5,224226		
ImipCilas	1	2	4	14	20	60	108	#	17,17841	20,45009	8,487224	4,455908	2,148625	0,462148
Meropenem	1	4	20	69	93	104	108	#	58,26409	70,81563	85,28409	107,2506	115,0056	130,647
PipeTazo	1	38	45	53	55	67	108	#	6,271915	9,439941	15,85245	6,126578	14,07223	17,33796
Polimixina	1	26	45	48	50	61	108	#	8,911535	1,748794	15,40642	7,090939	22,63768	18,86101
Teicoplanina	1	51	55	56	57	67	108	#	12,77671	9,740005	6,546598	9,382483	5,962861	6,907585
Tigeciclina	1	36	62	67	72	97	108	#	3,813034	10,38031	8,333433	13,31957	8,393071	15,83936
Vancomicina	1	6	35	56	84	89	108	#	47,88373	41,07106	52,65482	58,31066	52,1836	64,87687
Ceftriaxona	1	6	15	19	40	70	108	#	46,36768	60,00717	72,95696	65,05348	83,68615	90,52564
Amicacina	1	24	31	62	73	75	108	#	16,86731	20,34658	28,27203	25,46123	13,44464	9,595772
Ciprofloxacino	1	80	84	90	103	105	108	#	72,01162	50,49734	68,25194	75,21727	59,52396	63,6965
Ganciclovir	1	6	20	41	50	104	108	#	18,21001	14,1868	19,41765	8,265138	11,42029	9,432635
Gentamicina	1	32	55	65	73	78	108	#	5,201873	8,65273	12,68687	19,45511	32,95276	26,10914
Levofloxacino	1	15	19	88	93	99	108	#	6,567301	10,6898	8,671027	6,545339	11,29853	9,123719
Linezolida	1	20	36	108				#	2,343181	4,640529	2,51624			
Micafungina	1	39	80	102	108			#	0,071745	3,020583	5,403031	8,739148		
AmpSulb	1	46	85	96	100	105	108	#	10,28123	14,47364	7,299413	23,60413	10,45753	18,85148
Voriconazol	1	23	44	56	83	89	108	#	5,753249	11,47923	20,08723	8,33056	12,4112	21,72114

ClinCirurHc	1	48	67	94	98	102	108	#	430,8539	334,4169	455,7516	528,9615	711,907	638,4574
ClinMedHc	1	11	15	16	19	60	108	#	316,011	372,4627	470,07	346,7936	376,9873	361,273
CtiHc	1	48	50	52	91	93	108	#	1438,112	1224,704	2322,246	2161,981	2957,178	2424,806
HemTmo	1	23	48	57	69	89	108	#	1796,305	2218,756	1202,175	1779,409	2029,79	2730,342
OrtopHc	1	7	14	47	84	97	108	#	540,9821	367,9248	437,9462	590,6089	466,7289	650,1502
UcoHc	1	56	75	84	85	90	108	#	585,2298	428,3666	897,9124	1337,593	595,6077	667,6609
ClinCirurUe	1	16	18	29	57	91	108	#	390,5732	493,6561	455,1328	516,0763	605,0778	675,1394
ClinMedUe	1	7	11	13	29	59	108	#	580,1748	421,1258	480,805	758,4231	927,3254	800,2344
CtiUe	1	13	20	25	89	98	108	#	1347,297	1452,959	1722,991	1436,182	1548,979	1776,535
NeuroUe	1	12	57	72	84	94	108	#	783,8458	1186,824	1453,458	1161,561	859,5417	1202,453
UcoUe	1	34	52	71	80	105	108	#	272,0776	470,3118	364,1437	521,3189	322,4798	148,45
QueimUe	1	39	51	60	81	101	108	#	393,5552	267,3322	584,1251	240,9092	432,7483	225,4097
CtiHcRest	1	50	52	65	103	105	108	#	634,6863	1395,419	1137,599	877,5013	1371,147	1051,046
CtiUeRest	1	19	26	53	68	101	108	#	260,7129	380,8586	324,0555	431,916	294,5255	417,6059
ClinCirurHcRest	1	16	32	98	100	104	108	#	57,87824	40,89164	65,88194	125,851	111,2078	63,53271
ClinCirurUeRest	1	27	57	70	102	105	108	#	34,77624	78,17017	131,9476	67,59548	178,5231	111,1022
ClinMedHcRest	1	2	24	46	60	102	108	#	24,99779	60,11689	80,95746	128,002	74,842	89,72736
ClinMedUeRest	1	28	57	60	76	79	108	#	77,58684	175,2624	214,7595	145,5819	176,9978	113,0847
HemTmoRest	1	23	25	43	48	89	108	#	591,2583	1067,556	929,1586	1076,657	625,1675	1203,645
NeuroUeRest	1	31	41	43	85	101	108	#	98,09344	178,1258	342,8326	258,4271	103,1579	264,8001
OrtopHcRest	1	7	36	71	97	100	108	#	190,2925	95,35597	179,0026	103,8528	273,2543	163,7597
QueimUeRest	1	17	19	51	56	60	108	#	28,51907	255,4682	58,20339	297,8777	155,0801	36,15532
UcoHcRest	1	77	80	81	102	105	108	#	94,53821	283,6404	439,9644	140,8009	240,071	171,3537
UcoUeRest	1	39	41	50	51	91	108	#	5,725353	166,3956	74,53408	155,6669	54,36267	20,84188
CtiHcNRest	1	10	23	53	91	95	108	#	981,6572	660,0297	795,2984	1245,279	1765,398	1391,5
CtiUeNRest	1	42	57	65	67	98	108	#	1179,9	960,5331	1138,552	1561,534	1118,229	1425,963
ClinCirurHcNRest	1	18	48	67	94	100	108	#	352,6552	386,3193	270,531	386,6161	495,9129	574,5276
ClinCirurUeNRest	1	34	38	67	90	95	108	#	382,9674	482,7321	454,835	525,5006	620,9366	572,1677
ClinMedHcNRest	1	4	8	14	16	20	108	#	299,6456	248,9047	280,2642	382,8178	282,7181	282,5138
ClinMedUeNRest	1	7	11	13	29	51	108	#	500,2211	369,1063	418,6415	675,7073	757,9826	672,8265
HemTmoNRest	1	48	56	65	89	96	108	#	1225,749	620,4858	1094,488	1362,983	1665,901	1463,731
NeuroUeNRest	1	9	72	84	93	105	108	#	650,9717	1035,882	940,2355	698,1645	1088,334	782,3994
OrtopHcNRest	1	15	20	41	47	101	108	#	302,6109	438,4321	326,5502	255,8328	412,3828	496,7982
QueimUeNRest	1	19	39	50	93	101	108	#	267,4498	387,7303	204,8057	279,0417	408,0413	210,1695
UcoHcNRest	1	55	72	84	85	90	108	#	486,5038	326,5569	623,9139	1159,37	462,2977	524,9823
UcoUeNRest	1	34	56	71	80	105	108	#	266,8822	396,3586	289,6965	482,1861	285,2482	133,2898

Apêndice G: Tabela de referência entre os meses da série temporal e os pontos de início e fim dos segmentos utilizados para confecção da tabela de pontos de mudança e médias de custo e DDD.

Mês/Ano	Pontos		Mês/Ano	Pontos		Mês/Ano	Pontos
Janeiro/2010	1		Novembro/2013	47		Setembro/2017	93
Fevereiro/2010	2		Dezembro/2013	48		Outubro/2017	94
Março/2010	3		Janeiro/2014	49		Novembro/2017	95
Abril/2010	4		Fevereiro/2014	50		Dezembro/2017	96
Maio/2010	5		Março/2014	51		Janeiro/2018	97
Junho/2010	6		Abril/2014	52		Fevereiro/2018	98
Julho/2010	7		Maio/2014	53		Março/2018	99
Agosto/2010	8		Junho/2014	54		Abril/2018	100
Setembro/2010	9		Julho/2014	55		Maio/2018	101
Outubro/2010	10		Agosto/2014	56		Junho/2018	102
Novembro/2010	11		Setembro/2014	57		Julho/2018	103
Dezembro/2010	12		Outubro/2014	58		Agosto/2018	104
Janeiro/2011	13		Novembro/2014	59		Setembro/2018	105
Fevereiro/2011	14		Dezembro/2014	60		Outubro/2018	106
Março/2011	15		Janeiro/2015	61		Novembro/2018	107
Abril/2011	16		Fevereiro/2015	62		Dezembro/2018	108
Maio/2011	17		Março/2015	63			
Junho/2011	18		Abril/2015	64			
Julho/2011	19		Maio/2015	65			
Agosto/2011	20		Junho/2015	66			
Setembro/2011	21		Julho/2015	67			
Outubro/2011	22		Agosto/2015	68			
Novembro/2011	23		Setembro/2015	69			
Dezembro/2011	24		Outubro/2015	70			
Janeiro/2012	25		Novembro/2015	71			
Fevereiro/2012	26		Dezembro/2015	72			
Março/2012	27		Janeiro/2016	73			
Abril/2012	28		Fevereiro/2016	74			
Maio/2012	29		Março/2016	75			
Junho/2012	30		Abril/2016	76			
Julho/2012	31		Maio/2016	77			
Agosto/2012	32		Junho/2016	78			
Setembro/2012	33		Julho/2016	79			
Outubro/2012	34		Agosto/2016	80			
Novembro/2012	35		Setembro/2016	81			
Dezembro/2012	36		Outubro/2016	82			
Janeiro/2013	37		Novembro/2016	83			
Fevereiro/2013	38		Dezembro/2016	84			
Março/2013	39		Janeiro/2017	85			
Abril/2013	40		Fevereiro/2017	86			
Maio/2013	41		Março/2017	87			
Junho/2013	42		Abril/2017	88			
Julho/2013	43		Maio/2017	89			
Agosto/2013	44		Junho/2017	90			
Setembro/2013	45		Julho/2017	91			
Outubro/2013	46		Agosto/2017	92			

Apêndice H: Tabela com valores mínimos e máximos dos preços unitários em reais (R\$) praticados por ano, para cada medicamento e formulação.

Medicamentos Antimicrobianos Restritos	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	Mín	Máx	Mín	Máx	Mín	Máx	Mín	Máx	Mín	Máx	Mín	Máx	Mín	Máx	Mín	Máx	Mín	Máx
Amikacina Injetável (Amp. 100mg)	0.41	0.54	0.32	0.45	0.31	0.33	0.31	0.40	0.40	0.79	0.55	0.86	0.54	0.89	0.61	0.70	0.60	0.73
Amikacina Injetável (Amp. 500mg)	1.00	1.10	0.80	0.86	0.69	1.16	0.82	0.90	0.87	2.74	0.71	2.62	1.50	7.68	1.33	5.54	1.18	2.03
Ampicilina/Sulbactam Injetável (Amp. 1G)	4.03	10.84	9.92	10.33	2.62	9.86	2.47	2.60	3.52	26.33	13.67	24.92	8.23	21.46	7.98	8.13	4.90	6.95
Ampicilina/Sulbactam Injetável (Amp. 2G)	7.85	11.74	6.02	7.79	5.87	6.50	4.49	9.33	9.45	60.43	24.59	44.37	14.61	33.88	18.30	18.78	11.20	18.23
Anfotericina B Complexo Lipídico*	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	968.56	1025.28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Anfotericina B Desoxicolato	11.27	24.29	18.68	24.11	18.24	18.89	17.77	19.10	15.26	18.08	15.13	18.31	17.81	18.81	17.53	26.81	15.50	18.62
Anfotericina B Lipossomal **	579.31	626.70	553.90	574.97	543.83	693.76	662.86	734.02	281.45	756.92	547.09	1751.71	0.00	1675.85	0.00	912.95	0.00	947.35
Daptomicina	--	--	400.76	401.86	371.45	376.03	354.38	364.06	328.64	338.10	280.49	323.27	263.63	274.12	283.36	289.32	223.29	284.51
Ertapenem	295.29	342.09	285.60	332.61	314.85	328.76	306.08	324.87	306.06	330.29	307.09	338.39	307.42	333.80	311.58	318.12	301.83	310.37
Ganciclovir Bolsa 100mg	--	--	--	--	--	--	2.33	33.84	31.43	34.87	30.39	34.16	31.14	35.34	34.27	35.18	33.27	34.67
Ganciclovir Bolsa 250mg	--	--	--	--	--	--	7.28	78.16	73.85	89.09	77.63	87.29	80.55	89.96	81.04	89.54	81.42	86.65
Ganciclovir Bolsa 500mg	--	--	--	--	--	--	137.33	151.76	144.95	171.45	10.33	167.99	154.65	173.50	158.84	172.68	152.94	158.23
Ganciclovir Frasco 500mg	43.61	70.83	29.91	66.80	25.84	43.06	25.07	40.59	33.42	40.03	36.08	37.40	34.18	36.89	30.73	30.73	19.86	19.86
Levofloxacino Comprimido	0.78	1.36	0.73	1.02	0.68	1.02	0.55	1.01	0.56	1.82	0.59	0.72	0.58	0.82	0.64	0.81	0.60	0.65
Levofloxacino Injetável	11.15	13.41	10.08	11.07	8.52	10.01	5.64	8.54	5.52	7.76	6.08	7.18	5.40	6.03	5.32	5.68	5.31	5.54
Linezolid Comprimido	227.19	236.25	223.28	230.38	218.77	231.14	210.18	220.56	207.23	214.42	164.75	203.84	148.51	196.65	145.89	200.66	105.68	192.29
Linezolid Injetável	313.27	328.85	299.85	311.09	308.48	324.23	291.07	305.82	281.34	293.26	256.16	281.12	252.32	262.81	69.59	85.53	43.00	44.49
Mecafungina Injetável (Amp. 100mg)	--	--	--	--	--	--	277.17	293.58	252.70	284.85	259.20	281.02	256.64	270.50	255.87	289.48	282.26	290.91
Mecafungina Injetável (Amp. 50mg)	--	--	--	--	--	--	138.66	146.75	135.68	140.87	128.84	139.91	130.21	147.76	132.42	146.32	137.19	144.78
Piperacilina/Tazobactam	8.11	10.09	7.82	9.86	6.40	7.77	5.86	58.96	8.21	46.04	13.19	34.98	21.20	30.49	17.57	25.97	16.98	25.86
Polimixina B	36.94	70.83	35.64	37.69	35.23	35.41	73.49	80.64	38.35	79.52	31.91	52.52	19.03	36.75	18.85	21.13	20.52	21.31
Tigeciclina	204.54	219.96	203.61	215.34	202.31	214.07	194.19	202.94	186.64	192.91	175.67	185.92	169.90	177.87	173.56	180.02	176.27	185.59
Voriconazol Comprimido	336.31	351.73	327.31	352.31	319.86	336.19	345.16	362.20	338.09	357.57	178.80	344.29	21.38	177.19	18.69	21.32	11.00	22.67
Voriconazol Injetável	1229.21	1279.58	1170.97	1238.44	1149.67	1283.41	1199.06	1272.51	1190.41	1248.05	1118.62	1227.65	1121.22	1178.98	1105.34	1291.33	299.00	1162.24
Antimicrobianos Não Restritos																		
Cefepim	3.71	3.96	2.99	3.82	2.33	3.41	2.25	4.76	7.95	15.13	3.99	9.78	3.64	3.95	2.98	3.62	2.89	4.05
Ceftazoxima	1.40	1.79	1.28	1.39	1.18	1.27	1.14	1.61	1.52	3.81	2.84	5.33	1.17	4.23	1.04	1.21	1.03	1.32
Ciprofloxacino Comprimido	0.09	0.11	0.09	0.12	0.09	0.34	0.17	0.34	0.02	0.32	0.16	0.30	0.15	0.22	0.16	0.22	0.15	0.16
Ciprofloxacino Injetável	3.77	3.96	2.46	3.77	1.06	2.61	1.42	1.92	1.41	2.59	1.59	2.40	1.74	10.91	10.80	15.64	15.02	19.74
Gentamicina Injetável (Amp. 40mg)	3.57	3.82	3.47	3.67	3.28	3.45	0.37	3.26	1.12	1.33	0.60	1.48	0.41	0.82	0.71	0.72	0.80	0.99
Gentamicina Injetável (Amp. 80mg)	--	--	--	--	--	--	--	--	1.40	1.40	0.67	1.22	0.31	0.82	0.31	0.73	0.69	1.07
Imipenem/Cilastatina	28.84	40.31	24.81	34.60	23.50	24.65	11.78	23.30	11.31	19.96	11.96	16.30	14.10	17.50	13.92	15.26	14.27	16.47
Meropenem	12.11	16.27	11.60	16.02	9.38	15.69	9.07	10.08	9.49	10.19	7.26	10.28	6.86	8.99	6.69	7.91	6.49	6.81
Tecoplanina	29.66	31.21	19.13	37.41	18.10	30.94	16.92	27.49	16.81	26.08	20.17	23.13	21.17	22.92	18.66	28.14	17.85	27.93
Vancomicina	3.35	17.69	5.28	5.99	2.63	15.60	2.50	3.49	3.18	7.09	2.88	7.03	5.35	5.87	3.27	4.13	2.82	3.26

* A partir de 2016, todo o medicamento passou a ser recebido pela política de ressarcimento, não havendo custos com tal formulação.

** A partir de 2016, tal formulação passou a ser parcialmente ressarcida, ocorrendo ainda algumas compras por meio de licitação ou emergenciais.

Apêndice I: Gráficos de custo e consumo por antimicrobianos.

Apêndice J: Gráficos de custo por institutos: UE e HC campus.

Apêndice K: Gráficos de custo e consumo por setores selecionados.