

**MÁRCIA SOFIA OLIVEIRA VALENTE**

**IMPACTOS DA IMPLEMENTAÇÃO DE PROGRAMAS DE APOIO  
À PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE LITERATURA**



2018

**MÁRCIA SOFIA OLIVEIRA VALENTE**

**IMPACTOS DA IMPLEMENTAÇÃO DE PROGRAMAS DE APOIO  
À PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Dissertação

Mestrado em Gestão de Unidades de Saúde

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Professor Doutor Luís Miguel Serra Coelho  
Enfermeira Maria Isabel Araújo Veloso



2018

# **Impactos da implementação de programas de apoio à prescrição de antimicrobianos: uma revisão sistemática de literatura**

## **Declaração de Autoria do Trabalho**

Declaro ser o(a) autor(a) deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

**Márcia Sofia Oliveira Valente**

© Copyright: Márcia Sofia Oliveira Valente

A Universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de começar por agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Luís Coelho, pelo acompanhamento durante a realização deste trabalho, disponibilidade e todas as correções que contribuíram fortemente para alcançar o melhor resultado. Todo o apoio prestado foi fundamental para a realização desta revisão de literatura, sem o qual, a sua conclusão não seria possível.

Seguidamente, agradeço à Senhora Enfermeira Isabel Veloso, co-orientadora, pela abertura e empenho demonstrados na orientação, foi uma mais-valia para o rigor da componente clínica deste trabalho. Estou muito grata e lisonjeada pela partilha do seu enorme conhecimento em controlo de infeção.

Ao meu marido, Vando, pela motivação diária que me endereçou, não me deixando desistir quando os obstáculos pareciam ser mais fortes do que a superação.

Aos meus pais que sempre se mostraram orgulhosos pelas minhas conquistas académicas e que ansiaram o dia da conclusão de mais esta etapa.

A todos os que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho e a todos os que acompanharam a minha ausência devido ao empenho necessário para a realização desta dissertação de mestrado.

## **RESUMO**

Esta dissertação elabora uma revisão de literatura sobre os impactos da implementação de um Programa de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos em meio hospitalar, com o objetivo de verificar o estado da arte e identificar as lacunas na literatura que possam ser exploradas quer em estudos futuros, quer ao nível de um trabalho de doutoramento. A metodologia utilizada na realização deste trabalho foi a revisão sistemática de literatura que permite reunir e discutir um conjunto significativo de publicações e resultados relevantes sobre o tema.

Os resultados obtidos foram publicados na última década e demonstram que o programa em questão está associado à redução de custos diretos com antimicrobianos, otimizando a sua utilização e, conseqüentemente, contribuindo para uma melhoria ou manutenção de indicadores clínicos associados à hospitalização. No entanto, os artigos selecionados reforçam a necessidade do estudo dos custos e benefícios indiretos e sociais resultante da implementação do programa, como sendo o custo do absentismo relacionado com o tempo de hospitalização, por exemplo.

Palavras-chave: *Antimicrobial Stewardship Program*, impactos, custo, revisão sistemática de literatura.

## **ABSTRACT**

This academic work is a systematic review of the literature on the implementation of Antimicrobial Stewardship Programs and aims to map the state of the art and identify potential gaps in the literature that may be addressed in future studies. Results show that such program usually leads to a decrease of the direct antimicrobial costs, helps process optimization and, thus, enhances the hospital's clinical indicators. However, this systematic review of the literature suggests that additional investigation is needed on the indirect and social costs and benefits of this type of program, namely on the cost of the absenteeism as it relates to the hospitalization time.

## ÍNDICE DE MATÉRIAS

	Página
ÍNDICE DE FIGURAS .....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	x
ÍNDICE DE TABELAS .....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xii
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 O problema da resistência antimicrobiana</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 ASP como resposta ao problema dos MMR</b> .....	<b>4</b>
<b>2.3 Avaliação dos custos e benefícios do ASP</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Ideias-chave deste capítulo</b> .....	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO 3. METODOLOGIA</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1 Etapas da RSL</b> .....	<b>8</b>
3.1.1 Planeamento da Revisão.....	9
3.1.2 Delimitação dos estudos.....	9
3.1.3 Seleção e avaliação.....	12
3.1.4 Resumo do capítulo .....	14
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1 Síntese da literatura</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2 Análise descritiva dos artigos</b> .....	<b>17</b>
<b>4.3 Natureza heterogénea dos estudos</b> .....	<b>19</b>
<b>4.4 Resultados económicos e clínicos da implementação do PAPA</b> .....	<b>21</b>
<b>4.5 Outras considerações.</b> .....	<b>24</b>
<b>4.6 Resumo</b> .....	<b>25</b>
<b>CAPÍTULO 5. CONCLUSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1 Principais resultados e investigação futura</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2 Limitações do trabalho e reflexões pessoais</b> .....	<b>28</b>
Referências Bibliográficas .....	30
Apêndice 1 – Resumo das alterações nos indicadores por artigo.....	35
Apêndice 2 – Resumo dos artigos.....	37

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

FIGURA 3.1	Etapas da RSL, adaptado de Deyer e Tranfield (2009) .....	8
FIGURA 4.1	Seleção dos artigos da RSL .....	16

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 4.1	Distribuição dos artigos selecionados na RSL por ano de publicação.....	18
GRÁFICO 4.2	Distribuição dos artigos selecionados na RSL por país de publicação.....	18

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 3.1	Palavras-Chave na RSL.....	10
Tabela 3.2	Cadeias de pesquisa utilizadas na RSL.....	11
Tabela 3.3	Critérios de exclusão (título e <i>abstract</i> ).....	12
Tabela 4.1	Extração de dados da RSL.....	15
Tabela 4.2	Número de artigos excluídos por critério de exclusão.....	16
Tabela 4.3	Artigos selecionados nesta RSL após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.....	17
Tabela 4.4	Número de artigos selecionados na RSL por jornal de publicação.....	19

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASP	<i>Antimicrobial Stewardship Program</i>
B-ON	Biblioteca do Conhecimento Online
CDI	Infeção por <i>Clostridium Difficile</i>
CEFAGE	Centro de Estudos e Formação Avançada em Gestão e Economia
DGS	Direção Geral da Saúde
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EUA	Estados Unidos da América
IACS	Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde
MMR	Microrganismos Multirresistentes
PAPA	Programa de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
RSL	Revisão Sistemática de Literatura
SSRN	<i>Social Science Research Network</i>

## CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO

O uso de antibióticos revolucionou os cuidados de saúde na década de 40 do século passado, contribuindo significativamente para a diminuição da mortalidade e morbidade. Contudo, o seu uso inadequado deu origem a bactérias resistentes que os tornaram menos eficazes, sendo este um problema não só para cada paciente individual, mas para as comunidades em geral, podendo traduzir-se num retrocesso de anos na história da medicina (Mitchell, Hall, McBeth, Gardner e Halton, 2015).

Com base na evidência de que infeções por Microrganismos Multirresistentes (MMR) registaram um aumento consistente na primeira década do século vinte e um, a 22 de fevereiro de 2013 foi anunciada pelo Ministério da Saúde, em Diário da República, 2ª série, nº 38, despacho nº 2902/2013, a criação do Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos como programa prioritário da Direção Geral de Saúde (DGS), motivado pela ineficácia de outros que lhe antecederam no combate às infeções hospitalares. Em particular, é neste momento que o Ministério da Saúde reconhece publicamente a relação entre as Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS) e o aumento de custos com os tratamentos hospitalares, assim como a importância de incluir os Cuidados de Saúde Primários e Unidades de Cuidados Continuados neste projeto (Ministério da Saúde, 2013).

O Programa de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos (PAPA) vem posteriormente mencionado no Despacho nº15423/2013 de 26 de novembro, sendo referido na literatura internacional como *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP). Este programa promove o uso adequado de antimicrobianos, através de diversas intervenções que procuram reduzir a prescrição incorreta, otimizar a dose prescrita, a via de administração e a duração do tratamento (Kaki, Elligsen, Walker, Simor, Palmay e Daneman, 2011), sendo estes aspetos potencialmente interessantes do ponto de vista económico. Efetivamente, segundo Ruiz-Ramos, Frasset, Romá, Poveda-Andres, Salavert-Leti, Catellanos e Ramirez (2017) "o custo gerado pelos MMR está pensado ser 1,5bilhões de euros por ano na união europeia e são responsáveis por cerca de 25000 mortes por ano". No entanto, é interessante notar que já desde 2001 vários autores argumentam ser necessário mais investigação acerca dos efeitos económicos deste tipo de programa (Okumura, Riveros, Gomes-da-Silva e Veroneze, 2016). Tal preocupação ganha um interesse adicional em face do clima económico atual, o qual obriga a maioria dos países a otimizar a alocação

de recursos com o fim de melhorar os resultados em saúde. Coulter, Merollini, Roberts, Graves e Halton (2015) revelam inclusivamente que a falta de estudos de custo-efetividade de medidas de combate às resistências tem sido uma importante lacuna na procura de melhoria da prescrição de antibióticos e que a adoção de medidas generalistas não adequadas ao contexto de cada região ou país não são o caminho a seguir.

Esta revisão sistemática de literatura (RSL) tem como objetivo principal avaliar o estado atual da evidência científica relativamente ao impacto económico que a implementação do PAPA tem em meio hospitalar e definir se este se trata de uma ferramenta efetiva quer em termos económicos quer em melhoria dos indicadores de qualidade. Com este trabalho também se pretende criar oportunidades de identificar novas linhas de investigação que possam ser desenvolvidas em estudos futuros com base nas conclusões apresentadas

Efetivamente, os autores contemplados na RSL efetuada estão de acordo quanto à capacidade do PAPA em reduzir custos e consumo de antimicrobianos e melhorar ou manter indicadores clínicos como o tempo de internamento, mortalidade, reinternamentos, infeções nosocomiais e desenvolvimento de Infeção por *Clostridium Difficile* (CDI). Contudo, também mencionam, na sua grande maioria, a necessidade de avaliar os custos indiretos e os benefícios sociais para que a análise da implementação do PAPA possa refletir um verdadeiro impacto global, polivalente e holístico.

Esta dissertação apresenta de seguida 4 capítulos. O primeiro (capítulo 2) consiste numa revisão de literatura que destaca o que de mais importante tem sido escrito acerca das resistências, IACS, antibioterapia e implementação do ASP. O capítulo 3 trata a metodologia utilizada na realização da RSL e explica como se desenvolveu o trabalho da RSL em cada etapa. Segue-se o 4º capítulo com a apresentação dos resultados que sintetizam os artigos selecionados pelos critérios e desenvolvem temas relevantes frisados nessas publicações. Por último, a conclusão (capítulo 5) aborda a reflexão da elaboração deste trabalho assim como dá sugestões para futuros estudos científicos.

## **CAPÍTULO 2. REVISÃO DA LITERATURA**

O ponto de partida para este trabalho foi a divulgação de informação por parte das autoridades nacionais como a DGS e Europeias, que é o caso do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), acerca dos números alarmantes relacionados com as resistências a antimicrobianos e das consequências públicas em termos de saúde que estes podem representar. Adicionalmente, o reconhecimento do motivo (má utilização de antimicrobianos) que levou a saúde até esta situação de risco faz emergir a necessidade de encontrar estratégias que invertam a tendência atual e que, simultaneamente sejam economicamente viáveis.

### **2.1 O problema da resistência antimicrobiana**

A resistência antimicrobiana é o desenvolvimento da capacidade num microrganismo de resistir a um ou mais antimicrobianos ao qual já foi suscetível no passado e é uma preocupação crescente em matéria de saúde pública, estando entre os temas mais sérios e urgentes na Europa (WHO, 2015). O ECDC estima que aproximadamente 4 milhões de pessoas adquirem uma infeção hospitalar todos os anos e, destas, cerca de 37 mil morrem como sua consequência direta. Fernandes, Silva, Cruz, e Paiva (2016) afirmam que “projeções internacionais estimam que se nada for feito, mais efetivo do que até agora, por volta de 2050 morrerão anualmente cerca de 390 000 pessoas na Europa e 10 milhões em todo o mundo, em consequência direta das resistências aos antimicrobianos”. Efetivamente, as IACS já deixaram de ser preocupação apenas das políticas de saúde, chamando a atenção dos agentes económicos, nomeadamente no Fórum Económico Global e na cimeira do G7 na Alemanha, em 2015.

Desde a descoberta do *staphylococcus aureus* resistente à penicilina tem havido, deveras, uma batalha constante entre o emergir das resistências, o desenvolvimento de novos antibióticos e o controlo das infeções provocadas por MMR. Infelizmente, estas últimas têm-se tornado mais prevalentes em todo o mundo e a produção de novos antibióticos não tem conseguido acompanhar a evolução das resistências, sendo urgente o aparecimento de medidas que preservem a antibioterapia existente para as gerações seguintes e que reduzam o aparecimento e propagação dos MMR (kraker, Abbas, Huttner e Harbarth, 2017). De salientar que os antimicrobianos têm sido frequentemente utilizados em demasia devido à perceção de benefício associado a um mínimo risco e também devido à pressão existente em certas situações, como em casos de sepsis, em que cada hora de

atraso no início de antibioterapia equivale a menos 7,6% de hipótese de sobrevivência. (Griffith, Postelnick e Scheetz, 2012).

É unânime a relevância dada aos MMR por diversos autores. No artigo *Health and Economic Impacts of Antibiotic Resistance in European Hospitals – Outlook on the BURDEN Project*, do jornal internacional *Infection*, foi feita a referência a dezenas de estudos elaborados ao longo dos anos, sendo os mais antigos referentes à década de 80, onde o autor concluiu que a taxa de mortalidade, a probabilidade de necessitar de hospitalização e a média de tempo de internamento são, pelo menos, o dobro para infecções provocadas por MMR comparadas com infecções por microrganismos suscetíveis (Kaier, Wilson, Chalkley, Davey, Suetens, Grundmann, Kraker, Schumacher, Wolkewitz e Frank, 2008). Deste modo, sabemos que esta preocupação não é nova e há muito que os investigadores alertam para a necessidade de mais trabalhos científicos e medidas que invertam a tendência alarmante, pois nenhum estudo até à data se focou na diminuição ou no atraso do aparecimento de resistências, deixando-se repetidamente essa recomendação para futuras publicações (Coulter *et al.*, 2015).

## **2.2 ASP como resposta ao problema dos MMR**

O ASP surge como uma preciosa ajuda no uso de antimicrobianos. Após as várias normas e protocolos publicados pela DGS terem merecido pouca atenção por parte dos profissionais de saúde, não tendo contribuído significativamente para a diminuição das resistências, o surgimento deste programa é uma luz ao fundo do túnel. Portugal registou uma evolução de adesão bastante significativa, sendo que, em 2015, 40% das instituições prestadoras de cuidados de saúde tinham já aderido ao mesmo (o que significa 78% dos hospitais, 44% das Unidades Locais de Saúde e 11% dos Agrupamentos de Centros de Saúde) contrastando com 0% de instituições em 2012. No entanto, a disseminação deste programa por entidades prestadoras de cuidados de saúde dos diferentes níveis faz ainda parte dos objetivos da DGS, dada a tendência evolutiva das infeções multirresistentes (Fernandes *et al.*, 2016).

É de salientar que o ASP é um importante componente da intenção de preservar os antibióticos existentes para o futuro, sendo descrito como um programa que dá apoio na seleção, doseamento, via de administração e duração da terapêutica antimicrobiana (Griffith, Postelnick e Scheetz, 2012). Este programa promove o uso correto de

antimicrobianos em contexto hospitalar e na comunidade. Tem como objetivo reduzir os eventos indesejáveis fruto do uso inadequado destes fármacos que conduz a piores *outcomes* económicos e clínicos (como o desenvolvimento de bactérias resistentes, longo tempo de internamento, mortalidade e aumento da despesa com a saúde) (Okumura *et al.*, 2016). De facto, o ASP reflete a união de esforços de recursos humanos, técnicos e farmacológicos no sentido de prestar melhores cuidados de saúde (Castro, 2015), é uma iniciativa que obriga a um trabalho multidisciplinar que junta um médico especialista em controlo de infeção, um farmacêutico com conhecimento especializado em infeções, o laboratório de microbiologia, um epidemiologista e sistemas de informação (Amer, Akhras, Mahmood e Al-Jazairi, 2013).

Uma vez que o desenvolvimento de novos antimicrobianos que combatam eficazmente os MMR emergentes tem perdido terreno nesta batalha, o surgimento do ASP, aliado a outras medidas, como o reforço de formação, implementação de *guidelines* e fortalecimento de boas práticas de prescrição e utilização destes fármacos tem sido encarado como uma solução eficaz para travar a crescente incidência destes microrganismos.

Embora tenha já sido implementado em diversas instituições no mundo, o seu impacto é difícil de medir. Segundo Dodds Ashley, Kaye, DePestel e Hermsen (2014), apesar de visar a melhoria dos *outcomes* em saúde, tem sido difícil perceber qual o verdadeiro impacto deste programa, uma vez que não tem havido consenso quanto aos indicadores demonstrativos da efetividade do mesmo. No entanto, numa análise macro, percebe-se que países como a Finlândia têm sido capazes de manter baixos níveis de resistências quando as prescrições de antibióticos são limitadas (Griffith, Postelnick e Scheetz, 2012).

### **2.3 Avaliação dos custos e benefícios do ASP**

Muito embora seja de realçar todos os benefícios diretos trazidos pela sua implementação, Lanbeck, Ragnarson Tennvall and Resman (2016) alertam para os contributos indiretos e sociais que existem e que, apesar de serem muito difíceis de calcular, devem ser tidos em conta pelas autoridades governativas na hora de decidir a implementação. Na literatura internacional percebemos a carência de estudos de custo-efetividade, que analisem o impacto económico e clínico a curto e longo prazo, havendo a necessidade de se ir além do contexto dos cuidados de saúde. Isto é, torna-se necessário que sejam examinadas as

implicações para a sociedade em geral, de modo a analisar a sustentabilidade de medidas que visam diminuir as infeções por MMR (Okumura *et al.*, 2016).

Sem dúvida que dada a sua relevância para a saúde da população e instrumento de melhoria dos cuidados, o ASP surge como exemplo de intervenção associado à qualidade e segurança dos cuidados de saúde sendo ele fundamental para melhorar os resultados clínicos e económicos e por isso deveria interessar a todos os hospitais (Pile, 2011). Apesar disso, é necessária mais investigação acerca dos efeitos económicos deste programa para ter a certeza de que a sua implementação pode ser comparada com outras medidas de combate às resistências (Lanbeck, Ragnarson Tennvall and Resman, 2016).

Efetivamente, este problema não é apenas encarado sob ponto de vista clínico, sendo também de elevado interesse para os decisores económicos, dado o registo internacional de custos alargados associados às resistências conjugado com o contexto económico atual, que obriga a maioria dos países a otimizar a alocação de recursos com o fim de melhorar os *outcomes* em saúde (Coulter *et al.*, 2015). De facto, Griffith, Postelnick, e Scheetz (2012) estimam que os custos atribuíveis às infeções por MMR numa instituição de saúde podem ultrapassar 13 milhões de dólares por ano.

Segundo a revisão efetuada por Almeida (2014), no Reino Unido existe uma perda estimada entre 3 biliões de libras e 11 biliões de libras anuais (3,39 e 12,43 biliões de euros) associada às resistências, sendo que estas e contribuem para 5000 mortes por ano, no mínimo. Já na Bélgica, os custos extra associados a infeções hospitalares são de 12853€ por paciente.

Por outro lado, no artigo de Coulter *et al.* (2015) são reunidos 36 estudos relativos à implementação do ASP, dos quais 24 referiram uma diminuição de custos com utilização de antimicrobianos. Dos iniciais 36, apenas 1 referiu balanço negativo de \$215.99 (203.62€). Salientam ainda que nenhum estudo até à data se focou na diminuição ou no atraso do aparecimento de resistências, deixando essa recomendação para futuros estudos económicos. De acordo com este artigo, analisando os dados históricos em saúde pública e epidemiologia, pode-se concluir que o aumento das resistências está intimamente relacionado com o uso incorreto e exagerado de antimicrobianos. Por outro lado, está também associado ao aumento da mortalidade, morbidade, tempo de internamento entre outros indicadores.

Apesar de existirem estudos do impacto económico do PAPA, os indicadores demonstrativos de efetividade ainda não reúnem consenso na literatura publicada até ao momento. Sabendo que os resultados associados à restrição do uso de antimicrobianos dos países do norte da europa são demonstrativos de sucesso, seria relevante comparar os resultados económicos deste programa com os de outras medidas implementadas com o mesmo objetivo, para que, em conjunto com a análise dos custos diretos e indiretos, se possa optar, em contexto de gestão, pelas medidas que adequam os recursos existentes às necessidades de cada país, região e instituição de saúde e à melhoria dos resultados em saúde em todo o mundo.

## **2.4 Ideias-chave deste capítulo**

A tendência evolutiva das resistências registada nas últimas décadas fez com que as preocupações com este tema se transformassem em prioridade e ultrapassassem barreiras institucionais e políticas, passando a ser uma preocupação a nível de saúde pública e económica mundialmente.

A adoção de boas práticas em controlo de infeção e o desenvolvimento de novos antimicrobianos não estão atualmente a conseguir reduzir o avanço das resistências, sendo que a utilização segura e racional destes fármacos parece ser, através do auxílio prestado pelo PAPA, a luz ao fundo do túnel.

Sendo as IACS o evento adverso mais comum em doentes hospitalizados (Tierney e Macphee, 2006) e considerando o impacto económico na saúde que têm as infeções nosocomiais e as consequências destas, como sendo o prolongamento do internamento, aumento da mortalidade e aumento do custo por paciente-dia, é de extrema importância apurar qual o verdadeiro impacto destes indicadores e ponderar qual a solução mais custo-efetiva. No entanto, tem-se verificado que existe uma grande dificuldade em reunir e trabalhar todos os indicadores necessários a esta análise, apesar de se reconhecer a importância e necessidade de o fazer, deixando-se, consecutivamente, o desafio a futuros estudos económicos.

## CAPÍTULO 3. METODOLOGIA

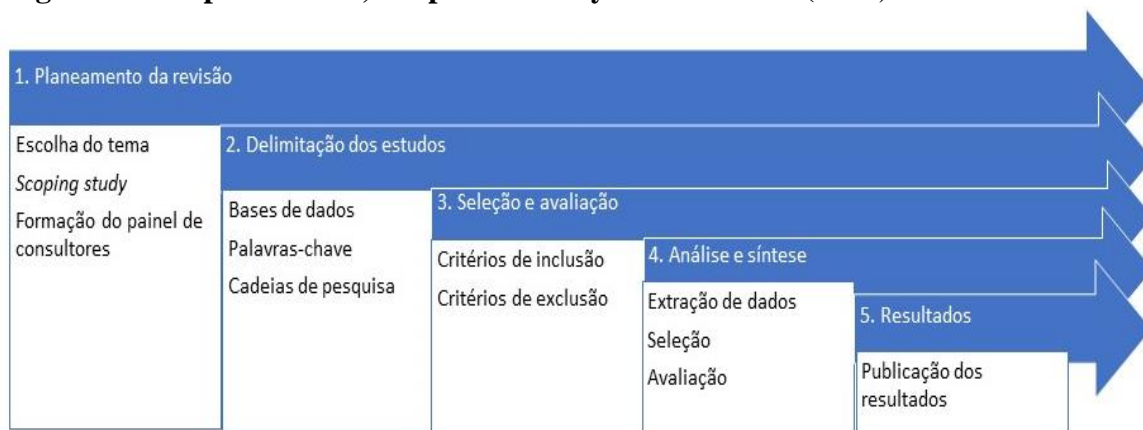
Para cumprir com o objetivo proposto neste trabalho, foi escolhida a metodologia da RSL, pois esta utiliza métodos organizados e claros para encontrar, selecionar e avaliar os resultados de publicações de relevo (Matos, 2015). Em particular, os critérios adotados são divulgados de modo a que outros pesquisadores possam repetir e atualizar o procedimento, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada (Sampaio e Mancini, 2007). Pelo que, seguir linhas condutoras na recolha e análise das contribuições permite reduzir o viés do autor e identificar lacunas no campo de pesquisa (Galvão e Pereira, 2014).

Seguidamente é apresentada a metodologia deste trabalho com ponto de partida nas etapas da RSL.

### 3.1 Etapas da RSL

Este trabalho segue as etapas de elaboração de uma RSL de acordo com Denyer e Tranfield (2009), sendo estas ilustradas na figura 3.1.

**Figura 3.1 Etapas da RSL, adaptado de Deyer e Tranfield (2009)**



### **3.1.1 Planeamento da Revisão**

O planeamento desta RSL iniciou-se pela escolha do tema. As resistências a antimicrobianos é um tema bastante discutido na atividade profissional da autora e o PAPA uma ferramenta em desenvolvimento no grupo empresarial onde esta se insere.

Seguiu-se a realização do *scoping study* que foi bastante relevante para o esclarecimento de conceitos e para perceber como é o tema abordado nos trabalhos já publicados.

Já a definição do painel de consultores tornou-se um importante fator no esclarecimento de dúvidas acerca da construção de uma RSL e do que seria relevante incluir na mesma. Dele fazem parte, como supervisor e orientador, o Professor Doutor Luís Coelho, e como co-orientadora a Senhora Enfermeira Isabel Veloso.

O primeiro é professor auxiliar e membro do Centro de Estudos e Formação Avançada em Gestão e Economia (CEFAGE), sendo, atualmente, o diretor do Setor de Pós-Graduações e o diretor do Mestrado em Finanças Empresariais da Faculdade de Economia da Universidade do Algarve. É detentor do grau de mestre em Investigação em Gestão pela Universidade de Cranfield, e do grau de doutor em Gestão, especialização em Finanças e Contabilidade, pela Universidade de Edimburgo. Os seus principais interesses de investigação são nas áreas das finanças empresariais, mercados de capitais e contabilidade, onde tem publicado vários artigos científicos.

A segunda é enfermeira chefe no Hospital de Braga e Coordenadora do Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos. Tem especialidade em enfermagem médico-cirúrgica e pós-graduação em Infecção Relacionada com os Cuidados de Saúde, ambas pela Universidade Católica Portuguesa. É Presidente da Direção da Associação Nacional de Controlo de Infecção. As suas principais atividades são na área da gestão, orientação de boas práticas, formação, estudos de incidência de infeção e auditorias de estrutura e de processo.

### **3.1.2 Delimitação dos estudos**

Esta etapa subdivide-se em três fases distintas: seleção das bases de dados, seleção das palavras-chave e das cadeias de pesquisa.

Foi escolhida a plataforma “Biblioteca do conhecimento online” (B-ON), uma vez que compila diversas bases de dados relevantes a nível científico e dá cobertura às principais editoras de revistas científicas internacionais. Já a *Social Science Research Network* (SSRN) é uma importante fonte de informação que contém *working papers* na área da economia, finanças e contabilidade. Esta última foi sugerida por um dos orientadores deste trabalho.

A seleção das palavras-chave foi facilitada e enriquecida pelo *scoping study* efetuado numa fase anterior. Uma vez que o ASP é conhecido universalmente graças à informação divulgada pela Organização Mundial de Saúde que faz várias referências ao mesmo e, já que era objetivamente o resultado da implementação deste programa que queria avaliar, não foi escolhido nenhum outro termo que o substituísse, estando ele sempre presente. Posteriormente, foi selecionado um conjunto de termos que pudesse traduzir o termo impacto e outro que limitasse este à componente económica. A seleção das palavras-chave é exibida na tabela 3.1, que pode ser consultada de seguida.

**Tabela 3.1 Palavras-Chave na RSL**

	<b>Programa de apoio à prescrição de Antimicrobianos</b>	<b>Impacto</b>	<b>Económico</b>
<b>Palavras-chave</b>	Antimicrobial Stewardship	<i>Outcome</i>	<i>Expenditure</i>
		<i>Result</i>	<i>Saving</i>
		<i>Effect</i>	<i>Efficiency</i>
		<i>Impact</i>	<i>Cost</i>
<b>Fundamentação</b>	Designação atribuída e conhecida internacionalmente do programa referido neste trabalho.	Termos que traduzem alterações provocadas pelo programa.	Termos que, combinados com os da coluna anterior, traduzem as alterações a nível económico provocadas pela implementação do ASP.

Tendo sido os termos apresentados os escolhidos, seria fundamental limitar os resultados da pesquisa ao contexto de internamento hospitalar. Por esse motivo foram selecionados os termos “*outpatient*” e “*primary care*” como termos a não incluir nos resultados da pesquisa.

A conjugação das palavras-chave em cadeias de pesquisa, com recurso a operadores booleanos, compõem a última fase desta etapa.

As cadeias de pesquisa e explicação de cada uma individualmente encontra-se na tabela 3.2 apresentada seguidamente.

**Tabela 3.2 Cadeias de Pesquisa Utilizadas na RSL**

<i>Cadeia de Pesquisa</i>	<i>Justificação</i>
“Antimicrobial Stewardship” AND expenditure NOT (“Primary care” OR outpatient*)	Artigos relevantes que reflitam a despesa associada ao ASP em contexto de internamento hospitalar.
“Antimicrobial Stewardship” AND outcome* NOT (“Primary care” OR outpatient*)	Estudos relevantes que abordem os <i>outcomes</i> clínicos/económicos do ASP em contexto de internamento hospitalar.
“Antimicrobial Stewardship” AND saving NOT (“Primary care” OR outpatient*)	Estudos relevantes que descrevam a poupança gerada atribuível ao ASP em contexto de internamento hospitalar.
“Antimicrobial Stewardship” AND result* NOT (“Primary care” OR outpatient*)	Estudos relevantes que abordem os resultados da implementação do ASP em contexto de internamento hospitalar.
“Antimicrobial Stewardship” AND efficiency NOT (“Primary care” OR outpatient*)	Estudos sobre a eficiência do ASP em contexto de internamento hospitalar.
“Antimicrobial Stewardship” AND cost NOT (“Primary care” OR outpatient*)	Estudos que reflitam os custos diretos e/ou indiretos do ASP em contexto de internamento hospitalar.

“Antimicrobial Stewardship” AND effect* NOT (“Primary care” OR outpatient*)	Estudos onde sejam refletidos os efeitos do ASP em contexto de internamento hospitalar.
“Antimicrobial Stewardship” AND impact NOT (“Primary care” OR outpatient*)	Artigos que se dediquem ao estudo do impacto do ASP em contexto de internamento hospitalar.

### 3.1.3 Seleção e avaliação

Para que se cumpra o requisito da replicação e transparência de uma RSL é necessário criar um conjunto de critérios para a seleção de artigos que avaliem o valor de cada um no que concerne à temática em estudo. Assim, começando pela análise dos títulos e *abstracts* identificados nas bases de dados, pretende-se aplicar um conjunto de critérios de exclusão garantindo que apenas os que têm qualidade e a relevância necessária são analisados com maior profundidade num momento subsequente. Posto isto, os critérios de exclusão utilizados e sua respetiva justificação apresentam-se na tabela 3.3.

**Tabela 3.3 Critérios de exclusão (título e *abstract*)**

<b>Critério</b>	<b>Justificação</b>
1. Estudos publicados em jornais não científicos.	Pela ausência de rigor científico indispensável à elaboração de uma RSL.
2. Estudos centrados no ASP sem referência à componente económica.	Dado que este é um trabalho realizado no contexto do mestrado em Gestão de Unidades de Saúde, não seriam relevantes estudos que excluíssem o impacto económico na implementação do ASP.
3. Estudos referentes ao ASP em contexto de cuidados de saúde primários ou ambulatório.	Apesar de ser enquadrável em ambos os contextos, o ASP em ambulatório e cuidados de saúde primários segue uma metodologia diferente, tendo requisitos de implementação distintos, pelo que a sua comparação com o contexto hospitalar não seria querente.

Após a aplicação dos critérios referidos, restaram um conjunto numeroso de artigos que foram lidos na sua totalidade, os quais foram confrontados com critérios de inclusão descritos de seguida. Em particular:

Em trabalhos empíricos:

1. Definição inequívoca da amostra, variáveis e metodologia;
2. Relação clara entre o estudo, a teoria e trabalhos anteriormente publicados;
3. Contribuição para o conhecimento existente;
4. Interpretação clara dos resultados.

Em estudos teóricos:

1. Contribuição para o conhecimento existente;
2. Explicação do objetivo do modelo estudado e sua relação com a teoria existente e trabalhos anteriores;
3. Explicação dos pressupostos do modelo;
4. Apresentação explícita das variáveis, parâmetros e equações dos modelos;
5. Apresentação clara de evidência dos resultados e teoremas mais importantes.

Por último, é importante referir que não foram utilizados delimitadores temporais na pesquisa, pelo que os estudos encontrados referem-se a toda a literatura disponível desde que redigidos em língua inglesa<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Não foi encontrado nenhum artigo escrito em língua Portuguesa através das cadeias de pesquisa.

### **3.1.4 Resumo do capítulo**

A natureza deste trabalho requer uma rigorosa metodologia, baseada em etapas, passível de ser seguida por outros autores e suscetível de se tornar replicável. O trabalho iniciou-se pelo planeamento e revisão através da escolha do tema das resistências aos antimicrobianos, realização do *scoping study* e formação de um painel de consultores constituído por 2 orientadores. Posteriormente, a escolha da base de dados B-ON, das palavras-chave apresentadas na tabela 3.1 e a formação de 8 cadeias de pesquisa constituíram a 2ª etapa desta RSL. Seguiu-se a seleção progressiva de artigos com base em critérios de inclusão e exclusão que permitiram obter a amostra final deste trabalho constituída por 23 estudos que serão analisados e avaliados no capítulo dos resultados.

## CAPÍTULO 4. RESULTADOS

Neste capítulo encontra-se uma síntese da literatura resultante da aplicação da metodologia apresentada anteriormente, como consequência do processo de RSL, seguida da apresentação das conclusões deste estudo.

### 4.1 Síntese da literatura

A amostra foi encontrada mediante a aplicação do procedimento de RSL por utilização das cadeias de pesquisa que se encontram na tabela 4.1. Nesta também podemos encontrar sumariado o número de artigos resultantes da pesquisa de cada cadeia. Como é perceptível na análise da mesma, a cadeia de pesquisa nº 8 foi a que registou um maior número (257) de resultados. Por outro lado, as cadeias nº 1, 5 e 3 geraram menos resultados com apenas a 2, 3 e 4 publicações, respetivamente.

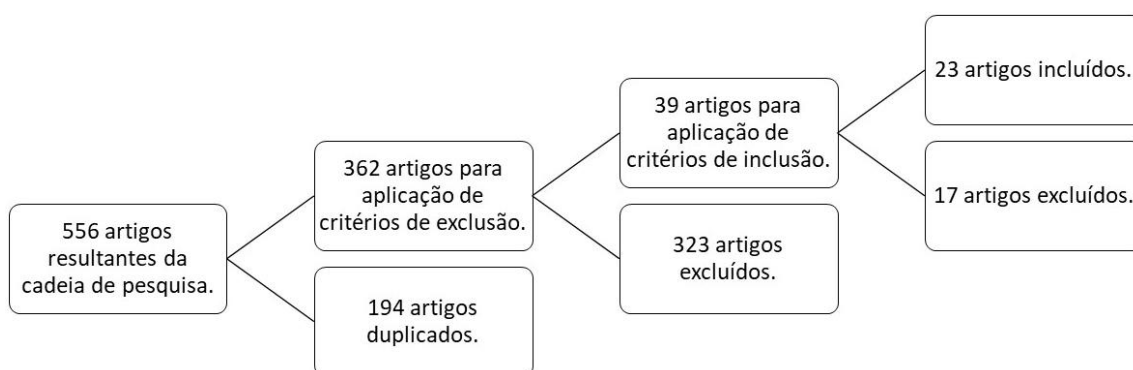
**Tabela 4.1 Extração de dados da RSL**

Nº	Cadeia de pesquisa	Artigos
1	<i>“Antimicrobial Stewardship” AND Expenditure NOT (“Primary care” OR outpatient*)</i>	2
2	<i>“Antimicrobial Stewardship” AND Outcome* NOT (“Primary care” OR outpatient*)</i>	101
3	<i>“Antimicrobial Stewardship” AND Saving NOT (“Primary care” OR outpatient*)</i>	4
4	<i>“Antimicrobial Stewardship” AND Result* NOT (“Primary care” OR outpatient*)</i>	33
5	<i>“Antimicrobial Stewardship” AND Efficiency NOT (“Primary care” OR outpatient*)</i>	3
6	<i>“Antimicrobial Stewardship” AND Cost NOT (“Primary care” OR outpatient*)</i>	48
7	<i>“Antimicrobial Stewardship” AND Effect* NOT (“Primary care” OR outpatient*)</i>	108
8	<i>“Antimicrobial Stewardship” AND Impact NOT (“Primary care” OR outpatient*)</i>	257
	Total	556

Podemos assim referir que as cadeias de pesquisa produziram uma quantidade de resultados bastante relevante e que a construção das mesmas foi eficaz na busca de estudos sobre o tema desta RSL, sendo que apenas 3 delas apresentaram resultados menos eficazes no que diz respeito ao número de publicações encontradas.

O conjunto de resultados obtido através das cadeias de pesquisa foi submetido a uma criteriosa seleção com o objetivo de eliminar publicações não relevantes para esta RSL e cingir apenas a artigos que cumprissem os critérios de qualidade referidos. Essas etapas e a eliminação sistemática de artigos é demonstrada na figura 4.1.

**Figura 4.1 Seleção dos artigos da RSL**



Como já foi descrito anteriormente, a pesquisa original efetuada resultou num total de 556 artigos, dos quais foram eliminados prontamente 194 artigos que se encontravam duplicados, resultando assim num total de 362, dos quais foram analisados os títulos e *abstracts*. Excluíram-se todos os estudos que cumpriam os critérios de exclusão presentes na tabela 4.2 (um total de 323 artigos eliminados da seleção).

**Tabela 4.2 Número de artigos excluídos por critério de exclusão**

<b>Critério</b>	<b>Artigos excluídos</b>
1. Estudos publicados em jornais não científicos.	77
2. Estudos centrados no ASP sem referência à componente económica.	202
3. Estudos referentes ao ASP em contexto de cuidados de saúde primários ou ambulatório.	44
<b>TOTAL EXCLUÍDOS</b>	<b>323</b>

De seguida, foram aplicados os critérios de inclusão através da leitura rigorosa integral dos 39 artigos selecionados, pelo que se excluíram 17 estudos que não satisfaziam

critérios de qualidade aplicados, sendo a amostra final composta por 23 artigos que compõem esta RSL e que estão apresentados na tabela 4.3.

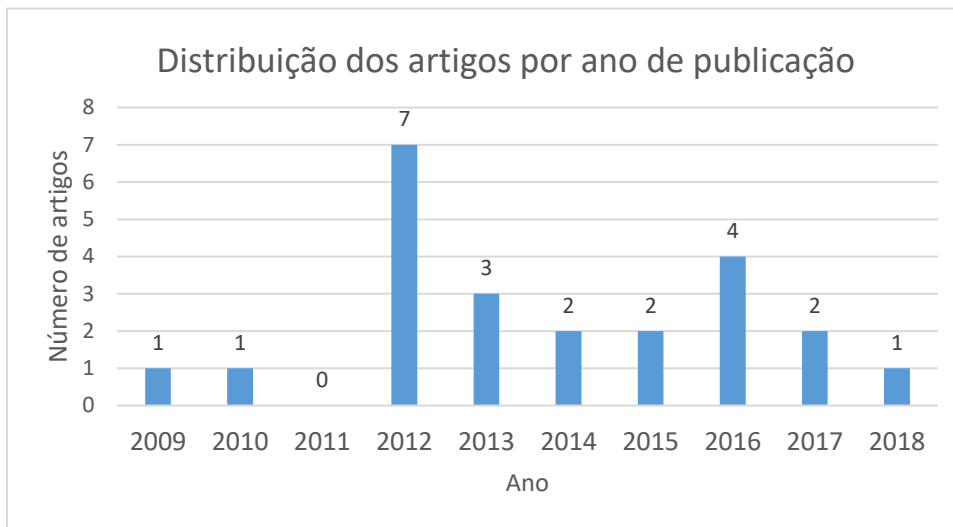
**Tabela 4.3 Artigos seleccionados nesta RSL após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.**

1	Álvarez-Lerma <i>et al.</i> (2018)	13	Morril <i>et al.</i> (2016)
2	Bartlett e Siola (2014)	14	Niwa <i>et al.</i> (2012)
3	Beardsley <i>et al.</i> (2012)	15	Nowak <i>et al.</i> (2012)
4	Bond <i>et al.</i> (2017)	16	Ruiz-Ramos <i>et al.</i> (2017)
5	Chen <i>et al.</i> (2016)	17	Scheetz <i>et al.</i> (2009)
6	Fukuda <i>et al.</i> (2014)	18	Sick <i>et al.</i> (2013)
7	Hagert <i>et al.</i> (2012)	19	Standiford <i>et al.</i> (2012)
8	Jenkins <i>et al.</i> (2015)	20	Taggart <i>et al.</i> (2015)
9	Lanbeck, Tennvall e Resman (2016)	21	Teo <i>et al.</i> (2012)
10	Malani <i>et al.</i> (2013)	22	Timbrook, Hurst e Bosso (2016)
11	Michaels <i>et al.</i> (2012)	23	Vettese <i>et al.</i> (2013)
12	Miyawaki <i>et al.</i> (2010)		

## 4.2 Análise descritiva dos artigos

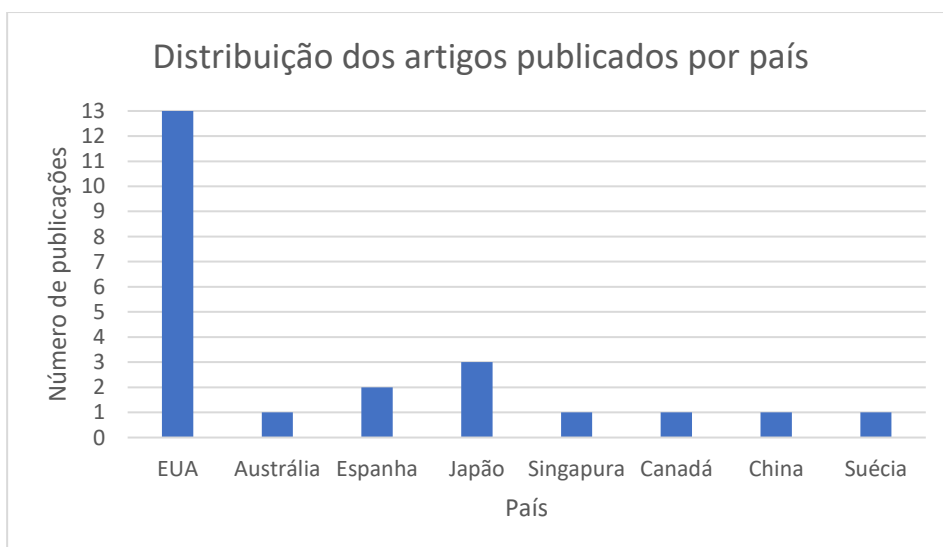
A observação dos artigos abrangidos nesta RSL permite obter conclusões interessantes no que respeita à distribuição dos mesmos por ano, jornal e país de publicação. De facto, a pesquisa efetuada sugere que é a partir de 2009 que foram publicados artigos relevantes para a temática em análise. Como é ilustrado no gráfico 4.1, exceção feita ao ano 2011, todos os anos a partir de 2009 registaram publicações acerca do impacto económico do ASP. Pode-se ainda referir que o maior número de artigos (18 dos 23, ou seja aproximadamente 78%) foi publicado num período de 5 anos (início de 2012 a final de 2016).

**Gráfico 4.1 Distribuição dos artigos selecionados na RSL por ano de publicação**



Os 23 artigos que compõem a amostra final deste trabalho debruçam-se sobre a realidade de 8 países, sendo que a maioria (57% do total) está focada nos Estados Unidos da América (EUA) que detém 13 artigos da amostra final. Ainda no que diz respeito ao número de publicações, segue-se o Japão com 3 publicações, Espanha com 2 e os restantes países, que se observam no gráfico 4.2, com 1 publicação. É importante ainda notar que as publicações se distribuem por países de todo o mundo, mostrando que a resistência antimicrobiana e o seu impacto económico nos cuidados de saúde são uma preocupação global e não apenas de uma área geográfica em particular.

**Gráfico 4.2 Distribuição dos artigos selecionados na RSL por país de publicação**



Por outro lado, todos os artigos selecionados provêm de jornais da área da saúde ou da economia aplicada a este setor, registrando-se um largo número (17) de jornais abrangidos com publicações de interesse. Como pode ser observado na tabela 4.2 os jornais *Hospital Pharmacy* e *Chicago Journal* registaram um maior número (3) de publicações de interesse.

**Tabela 4.4 Número de artigos selecionados na RSL por jornal de publicação**

Jornal	Número de Artigos
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	1
Journal of Antimicrobial Chemotherapy	2
Journal of Medical Economics	1
BMC Infectious Diseases	1
PLOS One	1
Infection Control and Hospital Epidemiology	1
Hospital Pharmacy	3
Journal of Microbiology	1
BMC Health Service Research	1
Journal of Pharmaceutical Policy and Practice	1
Chicago Journal	3
American Journal of Infection Control	1
Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	1
The International Journal of Clinical Practice	1
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	1
American Journal of Health-System Pharmacy	2
Yakugaku Zasshi	1

### 4.3 Natureza heterogênea dos estudos

Os estudos analisados revelam que existe heterogeneidade no que diz respeito aos efeitos da implementação do PAPA. Por exemplo, dos 23 artigos selecionados, treze<sup>2</sup> analisaram

---

<sup>2</sup> Álvarez-Lerma *et al.* (2018), Bartlett e Siola (2014), Beardsley *et al.* (2012), Hagert *et al.* (2012), Jenkins *et al.* (2015), Malani *et al.* (2013), Miyawaki *et al.* (2010), Morril *et al.* (2016), Niwa *et al.* (2012), Scheetz *et al.* (2009), Standiford *et al.* (2012), Timbrook, Hurst e Bosso (2016) e Vettese *et al.* (2013).

o hospital na sua globalidade. Adicionalmente, dois<sup>3</sup>, consideraram serviços específicos dentro do hospital, enquanto que quatro<sup>4</sup> centram a sua atenção sobre Unidades de Cuidados Intensivos. Scheetz *et al.* (2009) considera apenas doentes com bacteriemia; já Sick *et al.* (2013) foca-se apenas no serviço de pediatria. Finalmente Bond *et al.* (2017) examina 5 hospitais que pertencem ao mesmo centro hospitalar e, destes, selecionou 12 serviços representativos.

A literatura também mostra que o PAPA pode ser implementado de forma diversa. De facto, doze<sup>5</sup> artigos revistos relevam que a prescrição é precedida de uma auditoria prospetiva com *feedback* da equipa auditora ao prescritor. Já Beardsley *et al.* (2012) e Sick *et al.* (2013) seguiram uma estratégia de pré-autorização, onde é necessário ser autorizada a dispensa do antimicrobiano mediante a adequabilidade à infeção para o qual se destina. Ainda Jenkins *et al.* (2015), Michaels *et al.* (2012), Standiford *et al.* (2012) e Timbrook, Hurst e Bosso (2016) mostram que, nos seus locais de estudo, a implementação do PAPA foi precedida da aplicação de ambas as medidas anteriormente mencionadas. Num conjunto de outros artigos, constata-se que a metodologia de aplicação do ASP foi distinta destes anteriores, por exemplo, Bond *et al.* (2017) referem que, o agrupamento de hospitais em estudo, implementou uma aplicação informática que incorporou *guidelines* nacionais para a correta prescrição de antimicrobianos, através da qual o médico prescreve o fármaco adequado a cada caso clínico, orientado pelas recomendações do programa e tendo em conta a restrição de certos antimicrobianos devido ao seu espectro de ação, custo ou toxicidade. Por outro lado, Miyawaki *et al.* (2010), analisou um método que consistia na monitorização das prescrições por um farmacêutico e comité terapêutico, sem a introdução de um sistema de pré-autorização, mas com a restrição de dispensa dos antimicrobianos não adequados ao caso em questão. Já o modelo apresentado por Ruiz-Ramos *et al.* (2017) consistiu na restrição de dispensa de algumas classes de antimicrobianos, possibilidade de consulta formal da equipa diferenciada responsável pelo ASP, implementação de *guidelines* e protocolos de atuação, revisão das prescrições e aquisição de uma aplicação informática de apoio às prescrições. Quanto ao estudo de Vettese *et al.* (2013), este revela que a estratégia utilizada na

---

<sup>3</sup>Lanbeck, Tennvall e Resman (2016) e Teo *et al.* (2012).

<sup>4</sup> Álvarez-Lerma *et al.* (2018), Chen *et al.* (2016), Ruiz-Ramos *et al.* (2017) e Taggart *et al.* (2015).

<sup>5</sup> Álvarez-Lerma *et al.* (2018), Bartlett e Siola (2014), Chen *et al.* (2016), Fukuda *et al.* (2014), Hagert *et al.* (2012), Lanbeck, Tennvall e Resman (2016), Malani *et al.* (2013), Morril *et al.* (2016), Niwa *et al.* (2012), Nowak *et al.* (2012), Taggart *et al.* (2015) e Teo *et al.* (2012).

implementação do PAPA foi a de revisões feitas a todos os doentes submetidos a terapia antimicrobiana, três vezes por semana por um farmacêutico, e ajuste terapêutico adequado às recomendações publicadas. Por último, Scheetz *et al.* (2009) não menciona a forma como o PAPA foi implementado no hospital alvo da análise.

De todos os trabalhos que compõem a seleção final, vinte e um<sup>6</sup> elaboram testes comparativos relativamente a dois períodos temporais, um anterior e outro posterior à implementação do PAPA. Por outro lado, Ruiz-Ramos *et al.* (2017) e Scheetz *et al.* (2009) fazem uma análise de custo-efetividade em *Quality-Adjusted Life Year* (QALY) ao PAPA. Em particular, o primeiro avalia o custo-efetividade a curto e longo prazo do programa; já no segundo, que se foca num contexto de bacteriemia nosocomial, a implementação do PAPA é comparada com o tratamento destes casos sem intervenção do programa.

#### **4.4 Resultados económicos e clínicos da implementação do PAPA**

Fazendo uma análise no campo económico, percebemos que os 23 artigos abordam essencialmente 4 variáveis (consumo de antimicrobianos, custo com antimicrobianos, custo com antimicrobianos de uso restrito, custo de paciente-dia). Do total dos trabalhos apenas cinco<sup>7</sup> cingem o âmbito da investigação à análise económica da implementação do PAPA (i.e., os restantes analisam também os impactos do programa ao nível clínico).

Por um lado, Beardsley *et al.* (2012), Hagert *et al.* (2012) e Teo *et al.* (2012) não consideraram o consumo de antimicrobianos nos seus trabalhos. Já Morril *et al.* (2016) fazem referência a uma diminuição do consumo apenas dos antimicrobianos de uso restrito e os restantes artigos reportam uma diminuição do mesmo após a implementação do PAPA.

---

<sup>6</sup> Alvarez-Lerma *et al.* (2018), Bartlett e Siola (2014), Beardsley *et al.* (2012), Bond *et al.* (2017), Chen *et al.* (2016), Fukuda *et al.* (2014), Hagert *et al.* (2012), Jenkins *et al.* (2015), Lanbeck, Tennvall e Resman (2016), Malani *et al.* (2013), Michaels *et al.* (2012), Miyawaki *et al.* (2010), Morril *et al.* (2016), Niwa *et al.* (2012), Nowak *et al.* (2012), Sick *et al.* (2013), Standiford *et al.* (2012), Taggart *et al.* (2015), Teo *et al.* (2012), Timbrook, Hurst e Bosso (2016) e Vettese *et al.* (2013).

<sup>7</sup> Beardsley *et al.* (2012), Chen *et al.* (2016), Lanbeck, Tennvall e Resman (2016), Ruiz-Ramos *et al.* (2017) e Vettese *et al.* (2013).

A análise do custo com antimicrobianos é efetuada por grande parte dos autores (exceção feita a Lanbeck, Tennvall e Resman (2016), Ruiz-Ramos *et al.* (2017) e Teo *et al.* (2012)) sendo que todos eles reportam uma diminuição do custo após o início do ASP.

Relativamente aos custos com antimicrobianos restritos, Sick *et al.* (2013) não observaram alteração dos mesmos no período pós-ASP, ao contrário de Nowak *et al.* (2012), Malani *et al.* (2013), Timbrook, Hurst e Bosso (2016), Miyawaki *et al.* (2010) e Teo *et al.* (2012) registaram uma diminuição desta variável como resultado da implementação do programa. Os restantes artigos não fazem nenhuma referência a este nível.

No que toca ao custo por paciente-dia (sendo este o único custo indireto referido em toda a bibliografia selecionada), apenas Malani *et al.* (2013), Morrill *et al.* (2016) e Ruiz-Ramos *et al.* (2017) referem que o PAPA levou a uma diminuição deste indicador sendo que os restantes artigos não se pronunciam quanto a custos ou benefícios indiretos.

Também Sick *et al.* (2013), Nowak *et al.* (2012) e Timbrook, Hurst e Bosso (2016) analisam o consumo de antimicrobianos e o custo com antimicrobianos de uso restrito e não restrito. Sendo que todos demonstram que o ASP levou a uma diminuição destes parâmetros. Apenas o primeiro não observou alteração no custo com antimicrobianos restritos no período pré e pós-programa. Por seu turno, Morrill *et al.* (2016) não efetua análise do custo com antimicrobianos restritos.

Importa referir que a maioria dos artigos não aborda custos com remuneração dos profissionais envolvidos no PAPA como médicos e farmacêuticos, exceto Beardsley *et al.* (2012), Lanbeck, Tennvall e Resman (2016) e Vettese *et al.* (2013) que consideram esta despesa na análise económica do programa.

Apenas Lanbeck, Tennvall e Resman (2016) consideram custos de oportunidade pois ponderam o custo associado ao tempo que as enfermeiras dedicam ao programa em detrimento de outras tarefas que têm sob sua responsabilidade.

É interessante averiguar que o estudo que analisa um maior número das variáveis económicas é Malani *et al.* (2013). Este foca-se nas quatro variáveis económicas referidas

anteriormente e todas elas registaram uma melhoria dos resultados no período após implementação do programa.

A maior parte dos trabalhos em questão<sup>8</sup> debruça-se essencialmente sobre 2 indicadores em comum (o consumo com antimicrobianos e o custo com os mesmos). Todos eles concluem que houve uma diminuição destes dois valores após a implementação do PAPA.

Beardsley *et al.* (2012) e Hagert *et al.* (2012) apenas estudaram o custo com antimicrobianos de uso não restrito tendo este diminuído consideravelmente no período seguido ao PAPA.

Teo *et al.* (2012) apenas avaliaram o custo com antimicrobianos restritos (que diminuiu).

Importa salientar que os artigos revistos sugerem que a relação entre o consumo de antimicrobianos e o custo com os mesmos não é proporcional. Na verdade, o custo dos antimicrobianos de uso restrito é, geralmente, bastante superior ao custo dos restantes fármacos desta classe. Um exemplo claro desta situação é o artigo de Sick *et al.* (2013). Segundo os autores, o custo médio por dose de antimicrobiano de uso restrito foi 11 vezes mais elevado do que o custo médio da dose dos restantes antimicrobianos prescritos sendo que os primeiros foram responsáveis por apenas 26% de doses dispensadas e os segundos 81%.

Os restantes artigos revistos<sup>9</sup> abordam também *outcomes* clínicos. Neste domínio, merece especial destaque os seguintes: incidência de Infeção por CDI, mortalidade, readmissões, tempo de internamento, duração média da terapêutica com antimicrobianos, número de doentes submetidos a terapêutica com antimicrobianos, incidência de bactérias multirresistentes e infeções nosocomiais. Analisando cuidadosamente os resultados, conclui-se que todos os *outcomes* clínicos registam uma diminuição ou manutenção, o que leva os autores a afirmar que a implementação do PAPA conduz a uma diminuição de custos sem prejudicar os *outcomes* clínicos, revelando uma melhoria dos mesmos em

---

<sup>8</sup> Alvarez-Lerma *et al.* (2018), Michaels *et al.* (2012), Bartlett e Siola (2014), Fukuda *et al.* (2014), Jenkins *et al.* (2015), Chen *et al.* (2016), Bond *et al.* (2017), Niwa *et al.* (2012), Standiford *et al.* (2012) E Vettese *et al.* (2013).

<sup>9</sup> Álvarez-Lerma *et al.* (2018), Bartlett e Siola (2014), Bond *et al.* (2017), Chen *et al.* (2016), Fukuda *et al.* (2014), Hagert *et al.* (2012), Jenkins *et al.* (2015), Malani *et al.* (2013), Michaels *et al.* (2012) Miyawaki *et al.* (2010), Morril *et al.* (2016), Niwa *et al.* (2012), Nowak *et al.* (2012), Sick *et al.* (2013), Standiford *et al.* (2012), Taggart *et al.* (2015), Teo *et al.* (2012) e Timbrook, Hurst e Bosso (2016).

muitos casos. Todavia, Morrill *et al.* (2016), que avaliam o impacto através de 6 variáveis quantitativas (*outcomes* clínicos; utilização de antimicrobianos; custos; resistências; segurança do doente baseada em eventos adversos relacionados com medicação e CDI; e métricas de processo) encontraram um aumento de readmissões. No entanto, a probabilidade ajustada e análise combinada neste artigo, não mostraram diferença significativa desta variável.

#### **4.5 Outras considerações.**

Do total de artigos analisados, somente três (Malani *et al.* (2013), Morrill *et al.* (2016) e Ruiz-Ramos *et al.* (2017)), fazem referência a custos indiretos. De notar ainda que, mesmo estes não se debruçam sobre a globalidade da problemática da implicação económica do programa, nem apresentam um balanço entre os custos gerados pelo mesmo e a poupança que lhe está associada.

É também de salientar que nenhum dos documentos analisados aborda o tema do PAPA e sua relação com a dinâmica social mais geral. De facto, nenhum estudo foca a questão dos benefícios que este programa tem no que toca, por exemplo, aos custos com o absentismo ou ao estado de baixas médicas que são provados por infeções por MMR. Neste sentido, a literatura ainda não estudou o benefício económico para a sociedade da implementação do PAPA e da diminuição da incidência destes microrganismos.

Existe evidência na literatura consultada de que a medição dos impactos da implementação do PAPA se reveste de natureza complexa. Por exemplo, Dodds Ashley *et al.* (2014), refere que tem havido uma falta de consenso sobre que indicadores devem de ser utilizados para tal efeito. Já Nowak *et al.* (2012) referem que existem outros eventos que ocorrem no seio das unidades de saúde que tornam a análise dos efeitos do PAPA complexa. Em particular, os autores referem a implementação de outras medidas de prevenção das IACS (e.g., reforço da higiene das mãos, *bundles* em controlo de infeção) que também podem justificar os bons resultados em termos de diminuição da incidência de infeções nosocomiais e MMR assim como estabilidade da mortalidade, readmissões e tempo de internamento. Igualmente, Álvarez-Lerma *et al.* (2018) relaciona a diminuição do tempo de internamento e da mortalidade não só ao PAPA mas também a intervenções que visam a melhoria dos cuidados como a aplicação de *bundles* e melhoria na tecnologia hospitalar. Também Vettese *et al.* (2013) aborda a possibilidade de outros fatores como

sendo a aquisição de fármacos genéricos com custo mais baixo terem contribuído para a diminuição dos custos com antimicrobianos. Assim, apesar de se ter constatado melhoria na componente económica, deve-se questionar qual a verdadeira responsabilidade ou corresponsabilidade do PAPA na melhoria dos resultados económicos referentes a antimicrobianos e se, portanto, os resultados positivos se devem à conjugação de fatores e medidas de boas práticas.

#### **4.6 Resumo**

A elaboração das cadeias de pesquisa e a aplicação dos critérios selecionados deram origem a 23 artigos selecionados que compõem a amostra desta RSL. Sendo que a maioria dos artigos foi escrita nos EUA, constata-se que um pouco por todo o mundo a problemática das resistências e a implementação do PAPA são matérias de interesse e deram origem a publicações importantes na última década em variadíssimos jornais da área da saúde e da economia deste setor.

Na verdade, verifica-se que os estudos abordam o programa sob ponto de vista da sua metodologia de funcionamento, ou seja, enquanto uns usaram uma auditoria prospetiva com *feedback* da equipa auditora ao prescritor, outros seguiram uma estratégia de pré-autorização.

As metodologias utilizadas nos trabalhos referidos são essencialmente a avaliação e comparação entre dois períodos temporais, um antes e outro após a implementação do programa. No entanto, foi observado também o recurso à análise de custo-efetividade a curto e longo prazo.

As variáveis estudadas dividem-se entre *outcomes* económicos e clínicos. No que diz respeito aos custos diretos, estes são representados pelo consumo de antimicrobianos, custo com antimicrobianos de uso restrito e não restrito e custo com remuneração de profissionais afetos ao programa. Os custos indiretos são representados pelo custo por paciente-dia.

No que diz respeito aos *outcomes* clínicos, verifica-se uma melhoria ou manutenção transversal das variáveis que os representam.

Griffith, Postelnick e Sheetz (2012) referem a importância de considerar os resultados diretos e indiretos da implementação do PAPA. De facto, este programa acarreta sempre custos diretos, como por exemplo, os valores de aquisição ou adaptação do sistema informático à necessidade de intervenções da equipa multidisciplinar ou custo mensal do

trabalho dos profissionais dedicado ao programa. Ainda assim, é importante ter em conta os resultados indiretos como as infeções evitadas e redução dos custos associados, custo por reações adversas aos fármacos, custo com tempo de internamento, entre outros. Este último conjunto não deve ser descorado pois o custo dos mesmos ultrapassa largamente os custos com a simples aquisição de antimicrobianos.

Por último, conclui-se que a literatura carece de investigação acerca do real impacto para a sociedade da implementação do ASP e da definição exata da influência atribuível a este programa e a outras medidas que visam a diminuição das infeções por MMR.

## **CAPÍTULO 5. CONCLUSÃO**

Esta dissertação é uma revisão de literatura sobre os impactos da implementação de um PAPA, com o objetivo de verificar o estado da arte e identificar as lacunas na literatura que possam ser exploradas quer em estudos futuros, quer ao nível de um trabalho de doutoramento. A metodologia utilizada na realização deste trabalho foi a RSL, a qual permite reunir e discutir um conjunto significativo de publicações e resultados relevantes sobre o tema. Em seguida apresenta-se o sumário dos resultados obtidos e elencam-se linhas de investigação futura que são passíveis de ser desenvolvidas em torno do tema de investigação. Esta secção termina com as limitações do trabalho e breves reflexões pessoais sobre a sua elaboração.

### **5.1 Principais resultados e investigação futura**

A resistência aos antimicrobianos é uma das mais emergentes prioridades no campo da saúde e da economia deste setor e, infelizmente, o desenvolvimento de novos fármacos não tem impedido o aumento das infeções por MMR. Como tal, torna-se urgente a adoção de medidas de controlo de infeção e programas que minimizem a proliferação das IACS. Esta RSL demonstra que o ASP é uma estratégia com impacto económico positivo em contexto hospitalar que permite otimizar o uso de antimicrobianos, reduzindo o seu uso incorreto, mantendo ou melhorando os *outcomes* clínicos dos pacientes.

A literatura é unânime ao apontar o PAPA como uma ferramenta custo-efetiva, adaptável a todos os contextos e que é de interesse para os órgãos de gestão. Realça a consequência direta da sua implementação, isto é, a diminuição no consumo de antimicrobianos e consequente nível de despesa, embora se reconheça que estas dimensões não estão proporcionalmente relacionadas.

Os custos do ASP são, habitualmente, calculados sob ponto de vista da gestão hospitalar, no que concerne aos resultados económicos e associados à sobrevivência e qualidade de vida. Quando se assume a perspetiva da sociedade assume-se que se devem incluir outros fatores como por exemplo o custo relacionado com a baixa produtividade e absentismo derivados das infeções por MMR.

Os estudos abrangidos neste trabalho de revisão abordam essencialmente os custos e benefícios diretos da implementação deste programa. Nas palavras de Dik, Hendrix,

Poelman, Niesters, Postma, Sinha e Friedrich (2016), tal é uma importante limitação da literatura existente. De facto, os autores afirmam que “as avaliações económicas do ASP normalmente apenas incluem os custos diretos com antimicrobianos numa perspetiva limitada, tornando praticamente impossível desenhar conclusões na literatura corrente acerca do total custo-efetividade do ASP e dificultando a comparação com o custo-efetividade de outras intervenções nos cuidados de saúde que são frequentemente feitas da perspetiva social”. Os resultados desta revisão de literatura corroboram as conclusões deste estudo, algo que sugere que há muito espaço para melhorar no campo da avaliação financeira de um ASP. Paralelamente, Patel, Lawson e Guglielmo (2008) destaca a importância da “unanimidade dos indicadores de sucesso do programa, adicionando ainda que normalmente a implementação do ASP está associada a implementação de outras medidas de controlo de infeção o que torna difícil perceber quais os *outcomes* relacionados exclusivamente com o ASP e os custos de implementação e manutenção do mesmo”. Neste contexto e partindo do princípio de que as lacunas dos artigos publicados são desafios para publicações futuras, podemos ressaltar que a pouca abordagem ao impacto social e dos custos e benefícios indiretos deixa em aberto a possibilidade de investigação futura neste domínio. Finalmente, sendo o impacto nas resistências um determinante a longo prazo, que se observa através do estudo de uma população, parece-nos relevante questionar se se poderá associar o ASP à diminuição das resistências a curto prazo, uma matéria que parece, também, ter potencial de investigação no futuro.

## **5.2 Limitações do trabalho e reflexões pessoais**

Como todos os trabalhos académicos, esta RSL apresenta lacunas que são referenciadas de seguida. A primeira é a definição das palavras-chave. Embora a seleção destas tenha seguido um pensamento lógico e tenha sido supervisionada pelo painel de consultores, poderá ainda subsistir alguma subjetividade resultante das preferências da autora. Por outro lado, a formulação dos critérios de exclusão e inclusão poderá ter levado a que a amostra final seja constituída apenas por artigos empíricos já que nenhum artigo teórico foi selecionado. Esta situação pode ser uma limitação, na medida em que não permitiu alcançar maior heterogeneidade na metodologia seguida pela literatura consultada.

A principal dificuldade presente ao longo deste trabalho foi motivada pela falta de experiência na realização de RSL, pelo que cada fase implicou um estudo rigoroso, leitura de outros trabalhos semelhantes e consulta permanente do painel de consultores para obter

uma orientação, facto que se revelou importante para conclusão do trabalho ora apresentado. Adicionalmente, o conhecimento limitado das bases de dados e dos programas de apoio informáticos provocaram um atraso significativo na agregação dos estudos para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Estas dificuldades foram amenizadas pelo conhecimento da autora sobre o tema das infeções por MMR, que favoreceu a interpretação dos estudos seleccionados para leitura do título e *abstract* e para leitura integral. A realização do *scoping study* mostrou-se também muito importante para perceber a convergência dos estudos de impacto económico da implementação do referido programa.

## Referências Bibliográficas

Almeida, A. (2014) Custos hospitalares associados às IACS. Centro Hospitalar Cova da Beira.

Álvarez-Lerma, F., Grau, S., Echeverría-Esnal, D., Martínez-Alonso, M., Pilar Gracia-Arnillas, M., Pablo Horcajada, J., & Ramón Masclansa, J. (2018). A before-and-after study of the effectiveness of an antimicrobial stewardship program in critical care. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(4). Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.01825-17>

Amer, M. R., Akhras, N. S., Mahmood, W. A., & Al-Jazairi, A. S. (2013). Antimicrobial stewardship program implementation in a medical intensive care unit at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*, 33(6), 547–554. Disponível em: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2013.547>

Bartlett, J. M., & Siola, P. L. (2014). Implementation and first-year results of an antimicrobial stewardship program at a community hospital. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 71(11), 943–949. Disponível em: <https://doi.org/10.2146/ajhp130602>

Beardsley, J. R., Williamson, J. C., Johnson, J. W., Luther, V. P., Wrenn, R. H., & Ohl, C. C. (2012). Show Me the Money: Long-Term Financial Impact of an Antimicrobial Stewardship Program. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 33(04), 398–400. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/664922>

Bond, S. E., Chubaty, A. J., Adhikari, S., Miyakis, S., Boutlis, C. S., Yeo, W. W., Konecny, P. (2017). Outcomes of multisite antimicrobial stewardship programme implementation with a shared clinical decision support system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(7), 2110–2118. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx080>

Chen, I. L., Lee, C. H., Su, L. H., Wang, Y. C. L., & Liu, J. W. (2016). Effects of implementation of an online comprehensive antimicrobial-stewardship program in ICUs: A longitudinal study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 51(1), 55–63. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.06.007>

Coulter, S., Merollini, K., Roberts, J. A., Graves, N., & Halton, K. (2015). The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(2), 140–149. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.04.007>

Denyer, D., & Tranfield, D. (2009). Producing a Systematic Review. *The sage handbook of organizational research methods*, 39, 671–689.

Despacho n.º 2902/2013 de 22 de fevereiro de 2013. Diário da República n.º38 - 2ª Série. Ministério da Saúde. Lisboa.

Dik, J. W. H., Hendrix, R., Poelman, R., Niesters, H. G., Postma, M. J., Sinha, B., & Friedrich, A. W. (2016). Measuring the impact of antimicrobial stewardship programs.

Expert Review of Anti-Infective Therapy, 14(6), 569–575. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1178064>

Dodds Ashley, E. S., Kaye, K. S., DePestel, D. D., & Hermsen, E. D. (2014). Antimicrobial stewardship: philosophy versus practice. *Clinical Infectious Diseases*, 59(September), S112–S121. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu546>

Fernandes, P. A., Silva, M. G., Cruz, A. P., & Paiva, J. A. (2016). Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em números – 2015. *Direção Geral de Saúde*, 1–43.

Fukuda, T., Watanabe, H., Saeko, I., & Shiragami, M. (2014). Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 Beds, before-after comparative two-year trial in Japan. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 7(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.73.1.116>

Galvão, T. F., & Pereira, M. G. (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23(1), 183–184. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>

Griffith, M., Postelnick, M., & Scheetz, M. (2012). Antimicrobial Stewardship Programs. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(1), 63–73.

Hagert, B., Williams, C., Wieser, C., Rohrich, M., Lo, T. S., Newman, W., & Koo, J. (2012). Implementation and Outcome Assessment of an Inpatient Antimicrobial Stewardship Program. *Hospital Pharmacy*, 47(12), 939–945. Disponível em: <https://doi.org/10.1310/hpj4712-939>

Jenkins, T. C., Haas, M. K., Sabel, A. L., & Steele, A. W. (2015). Implemented in a Hospital with Low Baseline Antibiotic Use. *Infection Control Hospital Epidemiology*, 36(6), 664–672. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2015.41.Long-Term>

Kaier, K., Wilson, C., Chalkley, M., Davey, P. G., Suetens, C., Grundmann, H., Kraker, M., Schumacher, M., Wolkewitz, M., Frank, U. (2008). Health and economic impacts of antibiotic resistance in European hospitals - Outlook on the BURDEN project. *Infection*, 36(5), 492–494. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-008-7453-0>

Kaki, R., Elligsen, M., Walker, S., Simor, A., Palmay, L., & Daneman, N. (2011). Impact of antimicrobial stewardship in critical care: A systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(6), 1223–1230. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr137>

Kraker, M. E. A., Abbas, M., Huttner, B., & Harbarth, S. (2017). Good epidemiological practice: a narrative review of appropriate scientific methods to evaluate the impact of antimicrobial stewardship interventions. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(11), 819–825. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.019>

Lanbeck, P., Ragnarson Tennvall, G., & Resman, F. (2016). A cost analysis of introducing an infectious disease specialist-guided antimicrobial stewardship in an area

with relatively low prevalence of antimicrobial resistance. *BMC Health Services Research*, 16, 311. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1565-5>

Malani, A. N., Richards, P. G., Kapila, S., Otto, M. H., Czerwinski, J., & Singal, B. (2013). Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *American Journal of Infection Control*, 41(2), 145–148. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.02.021>

Matos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. Faculdade de Ciências Agronomicas UNESP Campus de Botucatu, 9.

Michaels, K., Mahfavi, M., Krug, A., & Kuper, K. (2012). Implementation of an Antimicrobial Stewardship Program in a Community Hospital: Results of a Three-Year Analysis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 47(8), 608–616. Disponível em: <https://doi.org/10.2146/ajhp130602>

Mitchell, B. G., Hall, L., Macbeth, D., Gardner, A., & Halton, K. (2015). Hospital infection control units: Staffing, costs, and priorities. *American Journal of Infection Control*, 43(6), 612–616. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.02.016>

Miyawaki, K., Miwa, Y., Tomono, K., & Kurokawa, N. (2010). The impact of antimicrobial stewardship by infection control team in a Japanese teaching hospital. *Yakugaku Zasshi*, 130(8), 1105–1111. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/yakushi.130.1105>

Morrill, H. J., Caffrey, A. R., Gaitanis, M. M., & LaPlante, K. L. (2016). Impact of a prospective audit and feedback antimicrobial stewardship program at a veterans affairs medical center: A six-point assessment. *Plos one*, 11(3), 1–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150795>

Niwa, T., Shinoda, Y., Suzuki, A., Ohmori, T., Yasuda, M., Ohta, H., Itoh, Y. (2012). Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *International Journal of Clinical Practice*, 66(10), 999–1008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02999.x>

Nowak, M. A., Nelson, R. E., Breidenbach, J. L., Thompson, P. A., & Carson, P. J. (2012). Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 69(17), 1500–1508. Disponível em: <https://doi.org/10.2146/ajhp110603>

Okumura, L. M., Riveros, B. S., Gomes-da-Silva, M. M., & Veroneze, I. (2016). A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(3), 255–261. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.02.005>

Patel, D., Lawson, W., & Guglielmo, B. J. (2008). Antimicrobial stewardship programs: Interventions and associated outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 6(2), 209–222. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/14787210.6.2.209>

Pile, J. C. (2011). Antimicrobial stewardship: Optimizing antibiotic use in an era of increasing resistance and rising costs. *Journal of Hospital Medicine*, 6(SUPPL. 1), 10–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jhm.854>

Ruiz-Ramos, J., Frassetto, J., Romá, E., Poveda-Andres, J. L., Salavert-Leti, M., Castellanos, A., & Ramirez, P. (2017). Cost-effectiveness analysis of implementing an antimicrobial stewardship program in critical care units. *Journal of Medical Economics*, 20(6), 652–659. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1311903>

Sampaio, R., & Mancini, M. (2007). Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. 11(1), 83–89. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552007000100013>

Scheetz, M. H., Bolon, M. K., Postelnick, M., Noskin, G. A., & Lee, T. A. (2009). Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: A probabilistic analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(4), 816–825. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkp004>

Sick, A. C., Lehmann, C. U., Tamma, P. D., Lee, C. K. K., & Agwu, A. L. (2013). Sustained Savings from a Longitudinal Cost Analysis of an Internet-Based Preapproval Antimicrobial Stewardship Program. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 34(06), 573–580. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/670625>

Standiford, H. C., Chan, S., Tripoli, M., Weekes, E., & Forrest, G. N. (2012). Antimicrobial Stewardship at a Large Tertiary Care Academic Medical Center: Cost Analysis Before, During, and After a 7-Year Program. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 33(04), 338–345. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/664909>

Taggart, L. R., Leung, E., Muller, M. P., Matukas, L. M., & Daneman, N. (2015). Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: A controlled interrupted time series study. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 1–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1223-2>

Teo, J., Kwa, A. L. H., Loh, J., Chlebicki, M. P., & Lee, W. (2012). The effect of a whole-system approach in an antimicrobial stewardship programme at the Singapore General Hospital. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 31(6), 947–955. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1391-y>

Tierney, L.M.; Macphee, S. J. (2006) *Current Medical Diagnosis & Treatment*. New York: MacGraw Hill Editores.

Timbrook, T. T., Hurst, J. M., & Bosso, J. A. (2016). Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Utilization, Bacterial Susceptibilities, and Financial Expenditures at an Academic Medical Center. *Hospital Pharmacy*, 51(9), 703–711. Disponível em: <https://doi.org/10.1310/hpj5109-703>

Vettese, N., Hendershot, J., Irvine, M., Wimer, S., Chamberlain, D., & Massoud, N. (2013). Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(5), 401–404. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12079>

WHO (2015). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. Manual for Early Implementation. Organização Mundial de Saúde, 1–44. Disponível em: [http://www.who.int/drugresistance/en/%5Cwww.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.%5Chttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/188783/1/9789241549400\\_eng.pdf?ua=1](http://www.who.int/drugresistance/en/%5Cwww.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.%5Chttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/188783/1/9789241549400_eng.pdf?ua=1), (acedido em 18/09/2018)

**Apêndice 1 – Resumo das alterações nos indicadores por artigo**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20*	21	22	23		
Consumo de antimicrobianos	↓	↓		↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓		≈	↓	↓	↓	Análise custo-efetividade	↓	↓	várias ICU - NUMAS AUMENTOU NOOUTRA DIMINUIU		↓	↓		
Custo com antimicrobianos em geral	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓				↓		↓		↓	↓	
Custo com antimicrobianos de uso restrito										↓		↓			↓				≈		'		↓	↓	'
Custo paciente-dia										↓											'				'
CDI				↓				≈		↓			≈								'				'
Risco de CDI										↓											'				'
Mortalidade					↓			≈		↓			≈			≈					≈		≈		'
Risco de mortalidade										N											'				'
Readmissões					↓			≈		↓				↑		≈					≈				'
Risco de aumentar tempo de internamento										N											'				'
Tempo de internamento		↑		↓		↓	≈	≈		↓			↓	↓		≈			≈		≈				'
Duração média de terapêutica antimicrobiana							↓	↓													'				'



## Apêndice 2 – Resumo dos artigos

Autores, ano	Contexto	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Álvarez-Lerma et al. (2018)	Unidade Cuidados Intensivos de 14 camas. (Espanha)	Empírico	Determinar a redução no consumo de antibióticos com a implementação do ASP.	Neste artigo verificou-se uma redução no consumo de antibióticos, uma otimização na sua utilização e na despesa com os mesmos após a implementação do ASP. Após 5 anos, a análise efetuada mostrou uma poupança que ronda 1 milhão de euros. O custo com antibioterapia por trimestre desceu 42065,4€ (de 115543€ para 73477€). O peso da despesa com antibioterapia no total da despesa com toda a medicação desceu de 28,5% para 22,8%. Registou-se uma diminuição do tempo de internamento e de mortalidade, no entanto estes podem estar associados a outras medidas implementadas para a melhoria da qualidade dos cuidados (como tecnologia e <i>bundles</i> ).
Bartlett and Siola (2014)	Hospital de 155 camas. (EUA)	Empírico	Avaliar o impacto do ASP nos <i>outcomes</i> económicos comparando dados do período anterior e posterior à sua implementação.	Este estudo revela que apesar de não terem alcançado os objetivos quantitativos após o primeiro ano de implementação do ASP, os custos e o consumo de antimicrobianos diminuíram. O custo com terapia antimicrobiana desceu 25,5% (de \$569786 para \$424433, ou seja, gerou uma poupança de \$145353).
Beardsley et al. (2012)	Hospital universitário de 880 camas. (EUA)	Empírico	Determinar a poupança a longo prazo com antibióticos através da comparação de dados reais e atuais com o estudo hipotético de quanto se gastaria sem o ASP com base nos gastos anteriores ao programa.	A implementação do programa, segundo este artigo, geraria uma poupança média entre \$920070 e \$2064441 por ano, representando uma significativa diminuição dos custos. Este trabalho tem em conta a despesa com ordenados dos médicos e farmacêuticos com tempo dedicado ao programa.
Bond et al. (2017)	Conjunto de cinco hospitais, com um total de doze serviços. (Austrália)	Empírico	Examinar os <i>outcomes</i> de um ASP implementado em diferentes hospitais com suporte centralizado.	Este artigo conclui que a partilha de conhecimento pode ser benéfica na implementação do ASP num grupo de hospitais que abrange uma grande área geográfica. No conjunto, o uso de antimicrobianos específicos e gerais diminuiu, assim como a despesa associada aos mesmos. Verificou-se uma melhoria dos indicadores clínicos como as infeções por <i>clostridium difficile</i> e tempo de internamento.
Chen et al. (2016)	UCI de 200 camas. (China)	Empírico	Avaliar o impacto do ASP numa Unidade de Cuidados Intensivos de natureza medico-cirúrgica por um período de 11 anos.	Este artigo conclui que o ASP contribui para a diminuição do consumo e da despesa com antibióticos, sem prejuízo dos indicadores de qualidade dos cuidados. Apesar de no período pós ASP a idade média dos doentes ser mais elevada, terem um maior grau de severidade de doença, terem registado um tempo de internamento em ICU mais longo e terem maior probabilidade de serem tratados com antimicrobianos, registaram-se menores gastos com antibioterapia relativamente aos gastos com todos os restantes fármacos (49% antes e 42,7% depois). Houve uma menor mortalidade bruta (5090 ou 18,5% antes e 5037 ou 14,9%) e mortalidade relacionada com sepsis (19,7% antes e 16,5% depois). Antes do ASP o uso de antimicrobianos tinha uma tendência anual crescente. Com o decorrer do programa registou-se uma tendência decrescente consistente.
Fukuda et al. (2014)	Hospital de 429 camas. (Japão)	Empírico	Avaliar a contribuição do ASP para a redução do custo da terapêutica antimicrobiana nos hospitais japoneses.	O ASP contribuiu não só para a diminuição da despesa com antimicrobianos, como, muito provavelmente, contribuiu para a diminuição de MMR. Os custos desceram 25,8% depois da implementação do ASP. A mediana do custo mensal desceu para \$4555 de \$6133,5 por 1000pacientes-dia
Hagert et al. (2012)	Hospital de 39 camas de agudos e 38 camas de cuidados de longa duração. (EUA)	Empírico	Comparar a utilização de antimicrobianos antes e depois do ASP e avaliar a aceitação das intervenções.	Os autores demonstram que a aceitação do ASP foi positiva e que todas as variáveis em estudo registaram melhoria ou mantiveram-se. A percentagem de doentes sob terapêutica antimicrobiana desceu de 36,8% para 24,8%, a duração média de tratamento com antimicrobianos desceu de 11 para 9 dias. O custo com antimicrobianos desceu 25% (correspondendo a \$48044) pensando-se que terá sido devido às indicações do ASP para descontinuar, diminuir a duração da terapia, descalar e converter para terapêutica oral, os custos com antimicrobianos por 1000pacientes-dia desceu 32,4%, ou seja \$5655. Este estudo avalia ainda a taxa de aprovação de prescrições que foi de 81,6%. Relativamente ao tempo de internamento, este manteve-se nos 9 dias.

Jenkins et al. (2015)	Hospital de 525 camas. (EUA)	Empírico	Avaliar os <i>outcomes</i> a longo prazo da implementação do ASP num hospital com baixo uso de antibióticos.	O ASP foi associado a uma diminuição dos custos e consumo de antibióticos, sendo que neste último a tendência já era decrescente antes. Não houve alterações significativas nos <i>outcomes</i> clínicos. Os resultados das resistências foram variados. Numa análise secundária após a implementação do ASP a média trimestral do consumo de antibióticos diminuiu 14,2%, os custos diminuíram \$26044 por 1000 pacientes-dia por trimestre (27,9%).
Lanbeck, Tennvall e Resman. (2016)	Serviço de medicina interna num hospital de 1100 camas. (Suécia)	Empírico	Estudar as consequências económicas da introdução do ASP na região.	Este artigo efetua 3 análises diferentes. Considerando os custos diretos e custos de oportunidade (onde se evidenciam o custo do tempo das enfermeiras e médicos dedicados às tarefas inerentes ao ASP), o custo anual foi de SEK 5113.
Malani et al. (2013)	Hospital de 535 camas. (EUA)	Empírico	Comparar o uso de antimicrobianos no ano anterior e no ano seguinte à implementação do ASP.	Os resultados demonstram que o custo total com antimicrobianos diminuiu 15,2% (de \$1503748 para \$1247837) resultando numa poupança de \$228911, apesar do aumento de preço de muitos dos antibióticos-target. O custo por paciente-dia diminuiu 13,3% (\$10,16 para \$8,81). A mortalidade diminuiu de 20,7% para 16,0%, as readmissões diminuíram 23,1% para 22,5%. A incidência de CDI diminuiu de 12,4% para 5,8%. Os autores concluíram que o ASP não diminuiu o risco de morte 30 dias após a alta, de readmissões ou o tempo de internamento, não conseguindo demonstrar a relação entre a implementação do ASP e a diminuição destas variáveis.
Michaels et al (2012)	Hospital de 236 camas. (EUA)	Empírico	Avaliar o impacto do ASP, dirigido maioritariamente por farmacêuticos, nos custos, utilização de antibióticos e indicadores de qualidade.	Este artigo demonstra que o ASP dirigido essencialmente por farmacêuticos, sem dedicação full-time e apenas com ligação remota, melhora os indicadores de qualidade e produz poupanças significativas em hospitais de reduzidas dimensões. Como tal, no hospital em questão o consumo de antibióticos desceu 5,2% e houve uma redução do custo com os mesmos de 24%, resultando em poupanças de \$290000.
Miyawaki et al. (2010)	Hospital de 1076 camas. (Japão)	Empírico	Apurar o efeito do ASP na utilização correta de antimicrobianos e respetiva despesa.	O estudo mostra que até à implementação (2004) do ASP o custo com antimicrobianos específicos aumentou de ¥124 milhões para ¥138 milhões. Três anos após a implementação foi de ¥85 milhões. O custo de todos os antimicrobianos caiu de ¥379 milhões para ¥262 milhões. A partir de 2005 o consumo de antimicrobianos foi decrescendo gradualmente até atingir sensivelmente ¥100 milhões.
Morrill et al. (2016)	Hospital 119 camas. (EUA)	Empírico	Avaliar o impacto do ASP em <i>outcomes</i> clínicos e económicos.	No contexto estudado neste artigo, o ASP não alterou significativamente os <i>outcomes</i> clínicos. A despesa com antimicrobianos diminuiu 14%, apesar do consumo deste grupo farmacológico não ter sofrido alterações significativas.
Niwa et al. (2012)	Hospital de 606 camas. (Japão)	Empírico	Avaliar os <i>outcomes</i> da implementação do ASP no que diz respeito ao uso incorreto, resistências e custos do programa.	O artigo demonstra que o ASP fez diminuir o tempo de internamento, o consumo, custo e a duração do tratamento com antimicrobianos e a incidência de MMR. Este destaca a diminuição na despesa com antimicrobianos de \$2.02 milhões para \$2.00 milhões, no ano após a implementação e \$1.86 milhões no ano seguinte, tendo o tratamento com antimicrobianos com duração superior a 2 semanas diminuído de 5,2% para 4,1% e 2,9%, respetivamente. Também mostra que a despesa associada ao tempo de internamento traduziu-se numa poupança estimada de \$1,95 milhões no ano 1 após o ASP e \$3,92 milhões no ano subsequente, sendo que a média dos dias de internamento dos doentes a receber antimicrobianos foi de 20,5 dias no ano anterior à implementação e 19,3 no ano 1 após 17,5 no ano 2 após o início do programa. A maior redução de despesa e de consumo de antimicrobianos foi no 2º ano após a implementação, assim como a diminuição do número de MRSA e outros MMR com exceção de resistências ao imipenem/cilastina e levofloxacilina.
Nowak et al. (2012)	Hospital de 583 camas (excluídos os serviços de psiquiatria, cuidados intensivos neonatais e paliativos). (EUA)	Empírico	Comparar <i>outcomes</i> económicos e clínicos de um período anterior à implementação com os mesmos num período pós implementação.	Este artigo demonstra que o ASP diminuiu o consumo de antimicrobianos (restritos e não restritos) e das infeções nosocomiais sem ter afetado o tempo médio de internamento, a sobrevivência e as readmissões de pacientes com pneumonia e septicémia abdominal. Sendo que o custo com antibióticos vinha crescendo cerca de 14,4%, em média, por ano, no ano após o início do programa este diminuiu 9,7% e manteve-se relativamente estável nos anos subsequentes. Estimam-se poupanças cumulativas de \$1,7 milhões. As infeções nosocomiais envolvendo CDI e VRE desceram no ano após a implementação, não sendo este decréscimo tão significativo no caso do MRSA. Calcula-se que o tempo de internamento e a sobrevivência de doentes com pneumonia e septicémia abdominal não se tenha alterado significativamente, possivelmente devido à implementação de outros programas de CI enquanto decorria o estudo.
Ruiz-Ramos et al. (2017)	UCI de 50 camas. (Espanha)	Empírico	Avaliar, a curto e longo prazo, o custo-efetividade do ASP em UCI no contexto espanhol.	Este estudo demonstra que o ASP é uma ferramenta custo-efetiva a longo prazo, sendo que os custos de implementação são amortizados pela diminuição do consumo de antibióticos para reduzir as infeções por MMR. A curto prazo revelou um benefício de 71738€ e uma redução do custo de tratamento por dia de 26,8%. A longo prazo o custo por anos de vida ganhos foi de 9788€.

Scheetz et al. (2009)	Doentes com bacteriemia (EUA).	Empírico	Determinar o custo-efetividade em QALYs do ASP em doentes com bacteriemia.	Os testes realizados mostram que o programa é eficaz pois aumenta os <i>Quality-Adjusted Life Year</i> (QALY) em 0.08. O custo por QALY é de \$10000. O custo do ASP foi DE \$40144 e o custo do tratamento convencional foi \$39776. A diferença de efetividade entre as duas estratégias foi de 0,09 QALYS (COM AST: 8,01 QALY, sem AST: 7,92 QALY). O ASP é custo-efetivo com mais de 90% de certeza.
Sick et al. (2013)	Serviço de pediatria (excluindo urgência pediátrica e cuidados intensivos pediátricos). (EUA)	Empírico	Avaliar a redução das prescrições de antimicrobianos e a diminuição dos custos daí resultantes após a implementação do ASP.	Os autores conseguiram demonstrar que o ASP se apresentou custo-efetivo. Além disso, uma vez que os custos se mantiveram estáveis ao longo do período estudado, estes são passíveis de serem calculados para o futuro. Concluíram que o ASP se trata de um passo aceitável para implementar em instituições com restrições orçamentais. Neste artigo reporta-se uma redução dos custos de \$103787 por ano ou \$14156 por 1000pacientes-dia. O custo médio por dose de antibiótico restrito foi 11 vezes maior do que a média do custo da dose de antibiótico não restrito. Os antibióticos restritos foram responsáveis por 81% do custo total com antibióticos e apenas 26% do total de doses dispensadas. O custo de implementação do programa foi de \$39,900 e o custo anual de manutenção do mesmo foi de \$17290.
Standiford et al. (2012)	Hospital universitário com cerca de 38590 admissões no ano fiscal de 2010. (EUA)	Empírico	Efetuar uma análise de custos antes, durante e após o período de funcionamento do ASP.	Este artigo conclui que o ASP se revelou custo-efetivo durante o período em que decorreu, após o seu término os custos aumentaram sem alteração dos <i>outcomes</i> de qualidade. Durante o programa o custo total com antimicrobianos desceu de \$44181 para \$23933 por 1000 pacientes-dia. No total, durante os 3 primeiros anos de implementação houve uma redução de \$2949705 anuais, não havendo alteração significativa dos indicadores de qualidade. Nos 2 anos seguintes ao fim do programa, os custos aumentaram 42% ou quase \$2 milhões devido ao aumento do consumo de antibióticos.
Taggart et al. (2015)	Duas unidades de cuidados intensivos: trauma e neurocirurgia (TNUCI) de 19 camas e medicocirúrgica (MCUCI) de 24 camas num hospital de 465 camas. (Canadá)	Empírico	Avaliar o impacto do ASP no uso de antimicrobianos em cada unidade.	O estudo concluiu que o ASP reduz o consumo de antimicrobianos, mas não em todos os contextos. Na TNUCI o consumo de antimicrobianos diminuiu de 1433 ddd/1000 pacientes-dia para 1037ddd/1000 pacientes-dia. Na MSICU o consumo aumentou de 1705 para 1936 ddd/1000 pacientes-dia. Não houve alterações de consumo significativas em classes específicas de antimicrobianos. Nas UCI controlo o consumo aumentou de 969 para 1071 ddd/1000pacientes-dia. Na TNUCI a mediana dos custos desceu de \$18,40 para \$14,53 por paciente-dia. Não houve alteração dos custos significativa na MSUCI (\$33,87 antes e \$40,29 depois). Não houve alterações relevantes nos <i>outcomes</i> clínicos.
Teo et al. (2012)	Departamento de cirurgia geral, medicina renal e endocrinologia num hospital (Singapura).	Empírico	Descrever e avaliar o impacto do ASP na prescrição de antimicrobianos em termos de adequação, uso e consumo.	O artigo demonstra que o ASP foi efetivo a otimizar o uso de antimicrobianos sem comprometer os <i>outcomes</i> clínicos. O ASP gerou uma poupança com os antimicrobianos restritos na ordem de \$198575. A poupança do custo por paciente foi de \$91194.
Timbrook, Hurst e Bosso (2016)	Hospital de 709 camas de adultos e pediatria. (EUA)	Empírico	Quantificar o impacto no consumo e despesa com antibióticos e determinar o impacto nas resistências.	Com a realização deste estudo, concluiu-se que após o início do programa o consumo de antimicrobianos, a despesa associada aos mesmos e a incidência de MRSA diminuíram.
Vettese et al. (2013)	Hospital de 253 camas. (EUA)	Empírico	Comparar <i>outcomes</i> clínicos e económicos antes e depois da implementação do ASP.	Este artigo demonstra que a intervenção de um farmacêutico e um infeciologista 3 vezes por semana dedicados ao ASP diminuiu o uso de antimicrobianos e o custo com os mesmos, apesar de referir que outros fatores podem ter contribuído para estes resultados, como por exemplo, a aquisição de fármacos genéricos mais baratos. Após a implementação do programa o uso destes fármacos desceu 6,4. O uso de vancomicina baixou 26%, de ertapenem 38%, de levofloxacina endovenosa 36% e <i>per os</i> 60%. O uso de carbapenemes no tratamento de pseudomonas baixou 57%. O uso dos restantes antibióticos aumentou. O custo medio trimestral com antimicrobianos antes do ASP era de \$219867. Depois do ASP baixou para \$137805 (redução de 37%), gerando uma poupança anual de \$328248. Neste estudo percebemos que o custo do ASP é de \$121300 por ano (honorários do farmacêutico e do infeciologista), sendo a poupança geral originada pelo ASP de \$206948.