

## Perfil farmacoterapêutico de medicamentos manipulados para tratamento de coronavírus em pacientes internados em hospital público

Alessandra Cortes TEOTONIO<sup>1</sup> , Cleuber Esteves CHAVES<sup>1</sup> , Priscila Faria FRANÇA<sup>1</sup> , Vanusa Barbosa PINTO<sup>1</sup> .

<sup>1</sup>Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, Brasil;

Autor correspondente: Teotonio AC, alessandra.cortes@hc.fm.usp.br/ alessandra.cortes@hotmail.com

Submetido em: 01-06-2021 Reapresentado em: 17-07-2021 Aceito em: 18-07-2021

Revisão por pares: Ana Paula Callejo de Souza e Renata Barbosa

### Resumo

**Objetivo:** Caracterizar sociodemograficamente e definir perfil de internação dos pacientes, bem como determinar, contabilizar, identificar dosagens e custos gerados com medicamentos manipulados para atender prescrições de internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) devido ao SARS-CoV-2, entre abril e julho de 2020. **Métodos:** Estudo seccional retrospectivo da utilização de medicamentos manipulados por pacientes internados por coronavírus no Instituto Central HCFMUSP no período de abril a julho de 2020. Excluiu-se do estudo medicamentos manipulados personalizados ou produzidos pelo setor de semi-industriais da Unidade de Farmacotécnica do HCFMUSP. As variáveis foram apresentadas como média e desvio-padrão ou proporção. Aplicada análise estatística univariada, ANOVA de uma via usando Tukey como teste post-hoc para comparar a produção de manipulados no período de estudo e o mesmo período de 2019. **Resultados:** Demonstraram o total de 39 medicamentos manipulados padronizados que foram prescritos para o total de 1557 pacientes com confirmação de coronavírus. Do total de medicamentos manipulados prescritos, 11 medicamentos apresentaram aumento significativo de produção em 2020: furosemida ( $48,8 \pm 17,1$  p <0,004); amiodarona ( $50,0 \pm 17,4$  p <0,005); anlodipino ( $70,3 \pm 14,4$  p <0,003); hidralazina ( $82,8 \pm 22,3$  p <0,038); diazepam ( $95,8 \pm 53,4$  p <0,037); saliva artificial ( $146,0 \pm 50,6$  p <0,004); propantelina gel ( $155,0 \pm 33,9$  p <0,042); metadona ( $174,5 \pm 45,2$  p <0,002); hidroclorotiazida ( $204,5 \pm 46,4$  p <0,001); omeprazol ( $537,5 \pm 194,8$  p <0,031) e quetiapina ( $597,0 \pm 116,3$  p <0,000). Os medicamentos omeprazol e quetiapina foram os produtos mais prescritos para os pacientes internados. O custo total estimado para atender às prescrições no período do estudo foi de US\$ 20.854,01. **Conclusões:** Os medicamentos manipulados proporcionaram aos pacientes em ventilação mecânica a adequada farmacoterapia e facilitaram o processo de desmame da sedação. A instituição obteve redução no custo devido ao produto manipulado apresentar melhor custo-benefício quando comparado às formas injetáveis dos medicamentos.

**Palavras-chaves:** SARS-CoV-2; coronavírus; custos de medicamentos; preparações farmacêuticas; sonda; serviço de farmácia hospitalar.

## Pharmacotherapeutic profile of compounded drugs for the treatment of coronaviruses in patients admitted to a public hospital

### Abstract

**Objective:** To characterize the sociodemographic and hospitalization profile of patients, as well as to determine, account for and identify dosages and costs generated with compounded drugs to meet prescriptions for people hospitalized at Hospital das Clínicas of the Medical School at the University of São Paulo (*Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HCFMUSP*) due to SARS-CoV-2, between April and July 2020. **Methods:** A retrospective cross-sectional study of the use of compounded drugs by patients hospitalized due to coronavirus at the HCFMUSP Central Institute from April to July 2020. Personalized compounded drugs or those produced by the semi-industrial sector of the HCFMUSP Pharmacotechnics Unit were excluded from the study. The variables were presented as mean and standard deviation or proportion. Univariate statistical analysis, one-way ANOVA using Tukey as post-hoc test were applied to compare the manipulated production in the study period and the same period of 2019. **Results:** It was shown that a total of 39 standardized compounded drugs were prescribed for a total of 1,557 patients with coronavirus confirmation. Of the total number of prescription drugs, 11 drugs showed a significant increase in production in 2020, namely: furosemide ( $48.8 \pm 17.1$ , p<0.004); amiodarone ( $50.0 \pm 17.4$ , p<0.005); amlodipine ( $70.3 \pm 14.4$ , p<0.003); hydralazine ( $82.8 \pm 22.3$ , p<0.038); diazepam ( $95.8 \pm 53.4$ , p<0.037); artificial saliva ( $146.0 \pm 50.6$ , p<0.004); propantheline gel ( $155.0 \pm 33.9$ , p<0.042); methadone ( $174.5 \pm 45.2$ , p<0.002); hydrochlorothiazide ( $204.5 \pm 46.4$ , p<0.001); omeprazole ( $537.5 \pm 194.8$ , p<0.031) and quetiapine ( $597.0 \pm 116.3$ , p<0.000). Omeprazole and quetiapine were the most prescribed products for hospitalized patients. The estimated total cost of meeting prescriptions during the study period was \$20,854.01. **Conclusions:** The manipulated drugs provided mechanically ventilated patients with adequate pharmacotherapy and facilitated the process of weaning from sedation. The institution obtained a reduction in cost due to the manipulated product presenting a better cost-effect ratio when compared to injectable forms of medication.

**Keywords:** SARS-CoV-2; coronavirus; drug costs; pharmaceutical preparations; catheter; pharmacy service, hospital.



## Introdução

O estado de São Paulo foi a unidade federativa brasileira com maior número de casos de indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 no ano de 2020, cerca de 14% dos pacientes acometidos pelo vírus desenvolvem complicações importantes como o sintoma de dispneia grave e 5% dos pacientes desenvolvem a síndrome respiratória na forma aguda grave. Os pacientes que desenvolvem complicações decorrentes do coronavírus, são indivíduos que demandam atendimento hospitalar com tratamentos mais invasivos como respiração por ventilação mecânica e alimentação por sonda.<sup>1,2</sup>

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), situado na capital do estado de São Paulo, iniciou, dia 30 de março de 2020, somente a internação de pacientes com suspeita ou confirmação de SARS-CoV-2 que apresentavam quadro considerado de moderado a grave.<sup>3</sup> O protocolo de manejo de paciente com coronavírus internado no HCFMUSP inclui como terapia medicamentosa: antivirais e antimicrobianos, com a finalidade de descartar a ação de outros agentes infecciosos; profilaxia de trombose, por meio da administração de anticoagulantes; corticoterapia, devido a processos inflamatórios mais severos, e para o processo de intubação a utilização de sedativos, analgésicos, bloqueadores neuromusculares e medicamentos para agitação e *delirium*.<sup>4,5</sup>

Nas circunstâncias mais graves é comum os pacientes utilizarem sondas para alimentação. Este material apresenta diâmetro estreito é rotineiramente utilizado para administrar medicamentos sólidos. Contudo, o processo de administrar produtos sólidos pode obstruir a sonda, causar desconforto ao paciente e elevar custos para a instituição por necessidade de trocas não programadas do material hospitalar.<sup>1,6-8</sup> O processo de troca de sondas obstruídas é associado a problemas de segurança do paciente, pois a necessidade de troca aumenta as chances de erros relacionados com a via de conexão como, por exemplo, causar abscesso pulmonar, lesão do septo nasal, perfuração da faringe e epistaxe.<sup>9,10</sup>

Dentro deste contexto, o tratamento farmacológico dos pacientes internados em estado de moderado a grave, em que a maioria demanda inserção de sondas e ventilação mecânica para manutenção da vida, torna-se um desafio, demonstrando a importância do processo de manipulação de medicamentos para desenvolver formulações não disponíveis comercialmente, ajustes de doses, adequação de forma farmacêutica, bem como otimização de gastos institucionais.<sup>11</sup>

A manipulação de medicamentos dentro do ambiente hospitalar possibilita atender as demandas citadas, através da produção de medicamentos personalizados para o paciente internado, com garantia de eficácia e segurança do tratamento. O propósito da farmacotécnica a ambiente hospitalar não se resume em adequar formas farmacêuticas disponíveis no mercado às necessidades dos pacientes hospitalizados, mas também possibilitar o desenvolvimento de preparações específicas indisponíveis comercialmente para atender uma demanda pontual.<sup>12</sup>

No contexto de pandemia pelo vírus SARS-CoV-2 e das mudanças no perfil dos pacientes internados no HCFMUSP, fica evidente a importância de um estudo que visa avaliar o impacto na mudança do perfil dos medicamentos manipulados pelo setor de manipulação da Unidade de Farmacotécnica Hospitalar da Divisão de Farmácia do Instituto Central do HCFMUSP.

O objetivo do trabalho foi caracterizar sociodemograficamente e definir perfil de internação dos pacientes, com suspeita ou confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2 entre abril e julho de 2020. O estudo também determinou, contabilizou, identificou dosagens e custos gerados com medicamentos manipulados, produzidos pelo setor de manipulação da Unidade de Farmacotécnica do HCFMUSP.

## Métodos

Estudo seccional retrospectivo realizado com dados coletados do período de abril a julho de 2020, no qual foram analisados prontuários e prescrições de pacientes internados no Instituto Central do HCFMUSP, aprovado sob o número Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 38573920.4.0000.0068. O Instituto Central é o maior instituto inserido no Complexo do HCFMUSP, cerca de 300 leitos de enfermaria e 300 leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no período da pandemia pelo SARS-CoV-2, um hospital escola público, de grande porte e alta complexidade (atenção terciária/quaternária). Foram incluídos todos os pacientes internados no Instituto Central do HCFMUSP no período do estudo para a caracterização sociodemográfica e os pacientes com prescrição de, no mínimo um medicamento manipulado, por pelo menos 24 horas para análise da utilização de medicamentos manipulados produzidos no HCFMUSP. Exclui-se os produtos produzidos pelo setor de semi-industriais da Unidade de Farmacotécnica do HCFMUSP e pacientes com prescrição de medicamentos manipulados não padronizado.

A caracterização demográfica dos pacientes foi realizada com as seguintes variáveis: idade, sexo, tempo de internação, desfecho clínico, diagnóstico definitivo e unidade de internação dos pacientes no período de abril a julho de 2020. Os dados demográficos foram fornecidos pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica (NUVE) com informações provenientes de prontuário eletrônico dos pacientes com suspeita ou confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2 (PEP-MV). A identificação dos medicamentos manipulados padronizados prescritos, número de prescrições, bem como o volume de medicamentos prescrito para posterior cálculo de dosagens (volume prescrito x concentração do medicamento) e custo (volume prescrito x valor por volume) dos produtos foram obtidos pelo relatório contido no painel de custo médio analítico do sistema SOULMV® (MV Informática Nordeste Ltda.), que possibilita acesso as prescrições médicas eletrônicas dos pacientes internados com suspeita ou infectados pelo SARS-CoV-2 no período de abril a julho de 2020 e a relação de valores dos medicamentos manipulados presentes no estudo foi fornecidos pelo setor de manipulação do HCFMUSP, o valores fornecidos pelo setor manipulação para cada produto baseia-se na quantidade de produtos produzidos em um lote somados a quantidade matérias primas consumida, as análises de controle de qualidade utilizada mais a mão de obra necessária. Cabe destacar que, os custos foram registrados em real brasileiro e convertidos em dólar norte-americano em 11 de junho de 2021, neste período US\$ 1 equivalia R\$ 5,119.

A contabilização dos medicamentos padronizados que foram produzidos e distribuídos para as farmácias descentralizadas do Instituto Central do HCFMUSP no período de abril a julho de 2020 e 2019 foram obtidos através da planilha de registro geral dos medicamentos manipulados fornecidos pelo setor de manipulação da Unidade de Farmacotécnica do HCFMUSP.



A análise descritiva, as variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão, e as variáveis categóricas estimou-se a proporção. A comparação da produção dos medicamentos manipulados do período de abril a julho de 2020 com os medicamentos manipulados produzidos e distribuídos de abril a julho de 2019 foi realizada por análise univariada, ANOVA de uma via usando Tukey como teste post-hoc. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . Todos os dados foram analisados pelo programa IBM® SPSS® Statistics 20.

## Resultados

O número total de pacientes internados no período de abril a julho de 2020 com suspeita ou confirmação clínica de infecção pelo SARS-CoV-2 foi de 2823 indivíduos. Com base nos dados informados pelo NUVE, 1537 (54%) foram do sexo masculino e 1286 (46%) do sexo feminino (Tabela 1). A idade média dos pacientes internados foi de  $61 \pm 16$  anos, enquanto a distribuição do número de pacientes conforme faixa etária, em ordem decrescente, foi: 60-69 anos (23,7%), seguido pelos pacientes entre 50-59 anos (18,4%), 70-79 anos (18,3%), 40-49 anos (13,3%), 30-39 anos (9,6%), 80-89 (9,2%), 20-29 (4,6%), >90 anos (1,7%), 0-19 anos (1,2%) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Caracterização sociodemográfica e da internação de pacientes internados por suspeita ou confirmação de coronavírus no HCFMUSP entre abril e julho de 2020.

Informações	Todos N=2823
<b>Informações sociodemográficas</b>	
Sexo masculino <sup>1</sup> n (%)	1537 (54,4)
Idade (anos) Média (DP)	61 (16,0)
<b>Faixas etárias (anos) n (%)</b>	
0-19	35 (1,2)
20-29	129 (4,6)
30-39	270 (9,6)
40-49	376 (13,3)
50-59	520 (18,4)
60-69	670 (23,7)
70-79	518 (18,3)
80-89	260 (9,2)
>90	45 (1,7)
<b>Informações da internação</b>	
<b>Lugar de atendimento n (%)</b>	
UTI	1445 (51,2)
Enfermaria	625 (22,1)
Pronto socorro	753 (26,7)
<b>Diagnóstico n (%)</b>	
Coronavírus	2291 (81,1)
Insuficiência respiratória não especificada	490 (17,4)
Outras infecções respiratórias	34 (1,2)
Outras doenças	8 (0,3)
<b>Desfecho clínico n (%)</b>	
Alta hospitalar	
Transferência	1950 (69,1)
Óbito por coronavírus	30 (1,1)
Outros óbitos	743 (26,3)

<sup>1</sup>Variável dicotômica para a qual foi apresentado resultado de somente uma das categorias.

A distribuição entre as unidades de internação hospitalar (Tabela 1), a maioria dos pacientes, 51,2% permaneceram em UTI's, seguido de 26,7% em pronto socorro e 22,1% em enfermaria. Em relação ao diagnóstico observamos que 2.291 (81,1%) confirmaram coronavírus (CID.10 B34.2), enquanto 17,4% foram internados por insuficiência respiratória não especificada (CID 10 J96. 9), outras infecções respiratórias foram 1,2% e outras doenças não relacionada (s) ao sistema respiratório 0,3% (Tabela 1).

No desfecho clínico dos pacientes, Tabela 1, a maioria dos pacientes internados tiveram alta domiciliar (69%), contudo 26% dos pacientes evoluíram ao óbito pela infecção pelo SARS-CoV-2 e o restante (4%) por outras doenças não relacionada ao coronavírus.

Durante o período da pesquisa, o total de 1925 (68%) pacientes, independentemente do diagnóstico, utilizaram algum medicamento manipulado, deste grupo de pacientes com prescrição de manipulados observou-se que 1557 (55%) pacientes confirmaram o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2. Foram prescritos aos pacientes internados o total de 39 medicamentos manipulados padronizados na prescrição eletrônica, deste total, 6 medicamentos (15,4%) estavam preconizados no manejo institucional do paciente com coronavírus e 33 (84,6%) não constam no protocolo.

Dentre o total de 39 medicamentos manipulados, 11 produtos tiveram aumento estatisticamente significativos na produção e distribuição no período de abril a julho de 2020 quando comparados ao mesmo período de 2019 (Tabela 2), foram: Furosemida ( $48,8 \pm 17,1$  frascos em 2020,  $p < 0,004$ ); Amiodarona ( $50,0 \pm 17,4$  frascos em 2020,  $p < 0,005$ ); Anlodipino ( $70,3 \pm 14,4$  frascos em 2020,  $p < 0,003$ ); Hidralazina ( $82,8 \pm 22,3$  frascos em 2020,  $p < 0,038$ ); Diazepam ( $95,8 \pm 53,4$  frascos em 2020,  $p < 0,037$ ); Saliva artificial ( $146,0 \pm 50,6$  frascos em 2020,  $p < 0,004$ ); Propantelina gel ( $155,0 \pm 33,9$  bisnagas em 2020,  $p < 0,042$ ); Metadona ( $174,5 \pm 45,2$  frascos em 2020,  $p < 0,002$ ); Hidroclorotiazida ( $204,5 \pm 46,4$  frascos em 2020,  $p < 0,001$ ); Omeprazol ( $537,5 \pm 194,8$  frascos em 2020,  $p < 0,031$ ) e Quetiapina ( $597,0 \pm 116,3$  frascos em 2020,  $p < 0,000$ ).

Os medicamentos micofenolato de mofetila ( $3,0 \pm 3,8$  frascos em 2020,  $p < 0,039$ ) e PEG (polietilenoglicol) ( $13,3 \pm 9,3$  potes em 2020,  $p < 0,004$ ) foram produtos que tiveram uma redução estatisticamente significativa de produção e distribuição no período de abril a julho de 2020 quando comparados ao mesmo período de 2019 (Tabela 2).

A dose diária total dos medicamentos manipulados prescritos com maior produção e distribuição (23% dos medicamentos), desconsiderando os de via tópica, entre abril e julho de 2020 podem ser observados na Tabela 3. Sete medicamentos tiveram a dose diária média superior a dose diária mediana, somente para os medicamentos amiodarona a concentração da mediana foi superior à média e anlodipino que não teve diferença entre a média e mediana.

Os medicamentos furosemida, quetiapina, amiodarona e hidroclorotiazida, respectivamente, foram os manipulados que tiveram maior variação entre a dose mínima e a dose máxima em prescrição. Em contrapartida, o medicamento anlodipino foi o manipulado que menos variou em relação à dose mínima e máxima. Com relação ao número de prescrições, foi possível observar que o medicamento omeprazol foi o produto manipulado mais prescrito seguido pela quetiapina, metadona, hidroclorotiazida, diazepam, amiodarona, anlodipino, hidralazina e furosemida (Tabela 3).

O custo total estimado (Tabela 4) para atender às prescrições com os medicamentos manipulados mais produzidos no período de abril a julho de 2020 foi de US\$ 20.854,01. A quetiapina manipulada foi o produto que mais variou entre o custo total diário prescrito mínimo (US\$ 0,02) e máximo (US\$ 6,24), enquanto o anlodipino o produto manipulado que menos variou entre o custo diário mínimo (US\$ 0,04) e máximo (US\$ 0,29) (Tabela 4).

O custo diário médio por prescrição dos medicamentos manipulados variou de US\$ 0,15 a US\$ 1,18, sendo o anlodipino o

produto com menor valor médio e o omeprazol o medicamento com maior valor médio. O omeprazol foi o medicamento com maior valor de custo diário prescrito durante todo o período do estudo, com US\$ 10.667,76, este também foi o item mais prescrito nesse período com 9.055 prescrições. O segundo medicamento com maior valor em custo diário prescrito foi a quetiapina (US\$ 5.369,36), que também foi o segundo medicamento mais prescrito para os pacientes internados (8.346 prescrições) (Tabela 4).

**Tabela 2.** Relação dos medicamentos manipulados padronizados e o número de medicamentos produzidos e distribuídos no período de abril a julho de 2020 comparativamente ao mesmo período de 2019.

Informação	Total N= 18037	Manipulação abril a julho				Valor p
		2019		2020		
		Manipulações n (%)	Manipulações n (%)	Média mensal (DP)	Manipulações n (%)	
Amiodarona 200 mg/5mL	247 (1,4)	47 (0,3)	11,7 (3,8)	200 (1,1)	50,0 (17,4)	0,005*
Amlodipina 5 mg/5mL	396 (2,2)	115 (0,6)	28,8 (9,2)	281 (1,6)	70,3 (14,4)	0,003*
Atenolol 25 mg/5mL	198 (1,1)	82 (0,5)	20,5 (2,4)	116 (0,6)	29,0 (7,1)	0,063
Sulfato de atropina 1%	1256 (7,0)	500 (2,8)	125,0 (28,0)	756 (4,2)	189,0 (46,8)	0,057
Baclofen 10 mg/5mL	128 (0,7)	75 (0,4)	18,8 (18,2)	53 (0,3)	13,3 (5,7)	0,585
Captopril 25 mg/mL	119 (0,7)	49 (0,3)	12,3 (5,9)	70 (0,4)	17,5 (3,0)	0,164
Carvedilol 5 mg/5mL	58 (0,3)	19 (0,1)	4,8 (2,5)	39 (0,2)	9,8 (8,1)	0,281
Diazepam 10 mg/5mL	468 (2,6)	85 (0,5)	21,3 (16,6)	383 (2,1)	95,8 (53,4)	0,037*
Fluoxetina 20 mg/5mL	61 (0,3)	26 (0,1)	6,5 (7,2)	35 (0,2)	8,8 (3,9)	0,603
Furosemida 40 mg/5mL	237 (1,3)	42 (0,2)	10,5 (1,7)	195 (1,1)	48,8 (17,1)	0,004*
Gabapentina 300 mg/5mL	355 (2,0)	196 (1,1)	49,0 (28,4)	159 (0,9)	39,8 (11,3)	0,567
Hidralazina 25 mg/5mL	476 (2,6)	145 (0,8)	36,3 (27,3)	331 (1,8)	82,8 (22,3)	0,038*
Hidroclorotiazida 25 mg / 5mL	1005 (5,6)	187 (1,0)	46,8 (14,7)	818 (4,5)	204,5 (46,4)	0,001*
Hidroxicloroquina 400 mg/5mL	53 (0,3)	1 (0,0)	0,3 (0,5)	52 (0,3)	13,0 (18,0)	0,208
Hidroxizina 10 mg/5mL	305 (1,7)	144 (0,8)	36,0 (10,5)	161 (0,9)	40,3 (34,1)	0,820
Metadona 10 mg/5mL	878 (4,9)	180 (1,0)	45,0 (24,7)	698 (3,9)	174,5 (45,2)	0,002*
Micofenolato de Mofetil 500mg /10mL	84 (0,5)	72 (0,4)	18,0 (10,7)	12 (0,1)	3,0 (3,8)	0,039*
Omeprazol 10 mg/5mL	3110 (17,2)	960 (5,3)	240,0 (81,9)	2150 (11,9)	537,5 (194,8)	0,031*
Oseltamivir 75 mg/5mL	254 (1,4)	-	-	254 (1,4)	63,5 (85,6)	0,188
Prednisona 20 mg/5mL	292 (1,6)	132 (0,7)	33,0 (14,7)	160 (0,9)	40,0 (26,0)	0,656
Propranolol 40 mg/5mL	80 (0,4)	42 (0,2)	10,5 (6,3)	38 (0,2)	9,5 (1,0)	0,766
Quetiapina 25 mg/5mL	2721 (15,1)	333 (1,8)	83,3 (32,3)	2388 (13,2)	597,0 (116,3)	0,000*
Saliva artificial	693 (3,8)	109 (0,6)	27,3 (11,3)	584 (3,2)	146,0 (50,6)	0,004*
Sertralina 50 mg/5mL	27 (0,1)	24 (0,1)	6,0 (5,0)	3 (0,0)	0,8 (1,5)	0,089
Sinvastatina 40 mg/5mL	114 (0,6)	44 (0,2)	11,0 (3,7)	70 (0,4)	17,5 (6,2)	0,122
Solução para mucosite	18 (0,1)	8 (0,0)	2,0 (1,6)	10 (0,1)	2,5 (2,4)	0,741
Tacrolimo 1 mg/mL	113 (0,6)	68 (0,4)	17,0 (6,3)	45 (0,2)	11,3 (4,9)	0,199
Sulfato de zinco 70 mg/mL	216 (1,2)	57 (0,3)	14,3 (9,8)	159 (0,9)	39,8 (27,2)	0,129
Gel de camomila 10%	23 (0,1)	-	-	23 (0,1)	5,8 (5,1)	0,066
Gel de papaína 2%	168 (0,9)	71 (0,4)	17,8 (11,3)	97 (0,5)	24,3 (6,3)	0,354
Gel de papaína 4%	158 (0,9)	71 (0,4)	17,8 (15,2)	87 (0,5)	21,8 (3,8)	0,628
Gel de papaína 6%	290 (1,6)	114 (0,6)	28,5 (10,7)	176 (1,0)	44,0 (20,4)	0,288
Gel de papaína 8%	329 (1,8)	136 (0,8)	34,0 (17,4)	193 (1,1)	48,3 (11,6)	0,223
Gel de papaína 10%	1258 (7,0)	485 (2,7)	121,3 (78,8)	773 (4,3)	193,3 (90,7)	0,276
Propantelina gel 10mg/g	1057 (5,9)	437 (2,4)	109,3 (10,8)	620 (3,4)	155,0 (33,9)	0,042*
Carvão ativado	50 (0,3)	32 (0,2)	8,0 (7,5)	18 (0,1)	4,5 (7,1)	0,525
PEG (polietilenoglicol)	429 (2,4)	376 (2,1)	94,0 (33,7)	53 (0,3)	13,3 (9,3)	0,004*
Talco boricado 5%	313 (1,7)	145 (0,8)	36,3 (10,3)	168 (0,9)	42,0 (15,6)	0,561

\*Medicamentos com diferença estatisticamente significativa.

**Tabela 3.** Relação das doses diárias totais de medicamentos manipulados padronizados, com aumento significativo de produção, prescritos para pacientes entre abril e julho de 2020.

Medicamento manipulado	Dose diária total prescrita (mg)			Número de prescrições N= 29685
	Min.	Max.	Média (DP)	
Amiodarona 200 mg/5mL	100,0	1200,0	479,0 (164,9)	1159
Anlodipino 5 mg/5mL	2,5	20,0	10,0 (4,3)	1059
Diazepam 10 mg/5mL	2,5	320,0	32,0 (30,9)	1427
Furosemida 40 mg/5mL	20,0	1920,0	155,0 (179,9)	739
Hidralazina 25 mg/5mL	10,0	750,0	123,0 (84,2)	947
Hidroclorotiazida 25 mg/5mL	12,5	1000,0	145,0 (109,8)	2604
Metadona 10 mg/5mL	1,0	80,0	17,0 (9,9)	4349
Omeprazol 10 mg/5mL	4,0	160,0	31,0 (13,4)	9055
Quetiapina 25 mg/5mL	5,0	1500,0	155,0 (146,0)	8346

**Tabela 4.** Relação do custo total diário e do número de pacientes com medicamentos manipulados padronizados, com aumento significativo de produção, prescritos para pacientes entre abril e julho de 2020.

Medicamento manipulado	Custo total diário prescrito (US\$)				Número de prescrições N= 29685
	Cálculo do custo total (média x número de prescrições) Total = 20854,01	Média (DP)	Min.	Max.	
Amiodarona 200 mg/5mL	602,68	0,52 (0,91)	0,11	1,30	1159
Anlodipino 5 mg/5mL	158,85	0,15 (0,32)	0,04	0,29	1059
Diazepam 10 mg/5mL	385,29	0,27 (1,32)	0,02	2,67	1427
Furosemida 40 mg/5mL	266,04	0,36 (2,12)	0,05	4,43	739
Hidralazina 25 mg/5mL	625,02	0,66 (2,32)	0,05	4,04	947
Hidroclorotiazida 25 mg/5mL	1093,68	0,42 (1,63)	0,04	2,90	2604
Metadona 10 mg/5mL	1696,11	0,39 (1,17)	0,02	1,84	4349
Omeprazol 10 mg/5mL	10684,90	1,18 (2,60)	0,15	6,06	9055
Quetiapina 25 mg/5mL	5341,44	0,64 (3,11)	0,02	6,24	8346

## Discussão

Conforme dados do boletim epidemiológico especial N25 publicado pelo Ministério da Saúde (MS), com dados epidemiológicos emitidos até 01 de agosto de 2020, registrou-se 59,9% de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 no Brasil e 63,7% em São Paulo; com insuficiência respiratória não especificada foram 38,7% no Brasil e 33,6% em São Paulo e outras infecções respiratórias somam 1,4% no Brasil e 2,7% em São Paulo. Cabe destacar, ainda com dados do mesmo boletim epidemiológico, que o Brasil hospitalizou 56,7% de pacientes do sexo masculino e 43,3% do sexo feminino.<sup>2</sup>

Comparando as informações emitidas pelo MS com as encontradas na internação de pacientes no HCFMUSP, podemos observar que o hospital teve uma taxa maior de pacientes internados por coronavírus (81%) em relação ao âmbito nacional e ao estado de São Paulo.<sup>2</sup> Com relação a outras infecções respiratórias (1,4%), a taxa manteve-se similar ao registrado no estado de São Paulo, enquanto os pacientes com insuficiência respiratória não especificada (17%) tiveram uma taxa menor quando comparados ao estado de São Paulo e a nível nacional, demonstrando maior taxa de diagnóstico definido dos pacientes internados no HCFMUSP.<sup>2</sup>

A taxa de distribuição entre os gêneros que internados no HCFMUSP manteve-se similar ao registrado no âmbito nacional, visto que, a instituição registrou 54% dos pacientes do sexo masculino e 46% pacientes do sexo feminino. Apesar de próximas, as taxas mostram que o sexo masculino foi ligeiramente mais afetado que o sexo feminino.

No boletim epidemiológico especial N25 publicado pelo MS, a faixa etária mais acometida foi de 60 a 69 anos de idade com 20,3%, seguido pela faixa etária 50 a 59 anos (18,4%), 70 a 79 anos (17,2%), 40 a 49 anos (14,4%), 80 a 89 anos (10,7%), 30 a 39 anos (10,2%), 20 a 29 anos (3,9%), superiores a 90 anos (2,6%) e 0 a 19 anos (2,3%).<sup>2</sup>

Comparando as informações encontradas com dados dos pacientes internados no HCFMUSP foi possível observar que o número de pacientes internados por faixa etária mostrou-se idêntica ao registrado no âmbito nacional, sendo a faixa etária mais acometida a de 60 a 69 anos. A sequência do ranking emitido pelo ministério foi similar à observada no hospital, diferenciando somente na faixa etária de 80 a 89 anos com posição invertida com a faixa etária de 30 a 39 anos, e a faixa etária superior a 90 anos com posição invertida com a faixa etária de 0 a 19 anos.

Considerando o fato de 51,2% dos pacientes internados estarem em UTI e conforme dados publicados por Miethke-Morais e colaboradores, que observaram que 41% dos pacientes do estudo se encontravam sob ventilação mecânica, é demonstrado o alto índice de pacientes internados em situação grave.<sup>13</sup> Constatando a necessidade da utilização dos 39 medicamentos manipulados produzidos para adequar (a) forma (s) farmacêutica (s) indisponíveis no mercado ou medicamentos comercializados não padronizado pela instituição.

Conforme lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) atualizada, 28 (71,8%) medicamentos produzidos pelo setor de manipulação

não apresentam comercialmente a forma farmacêutica de solução, suspensão oral ou injetável.<sup>14</sup> Dentre os 39 medicamentos manipulados, somente cinco produtos (12,8%) existem na versão injetável padronizados no HCFMUSP, sendo eles: amiodarona, diazepam, furosemida, hidralazina, omeprazol e tacrolimo.

Dentre os 6 produtos que se encontram estabelecidos nos protocolos de manejo do paciente infectado pelo SARS-CoV-2, somente os medicamentos diazepam, metadona e quetiapina tiveram um aumento de prescrição e produção.<sup>4,5</sup> A situação de aumento dos 3 medicamentos deve-se ao fato da inexistência do produto comercial, como no caso da quetiapina, para atender os pacientes internados em UTIs que se encontram em situação mais grave e por muitas vezes entubados (41%), conforme Miethke-Morais e colaboradores.<sup>13</sup> No caso do diazepam e metadona, apesar da existência da versão injetável, muitos clínicos optam pela suspensão, visto que, medicamentos enterais facilitam o processo de desmame da sedação e agitação do paciente em ventilação mecânica.<sup>15,16</sup>

Os medicamentos oseltamivir, hidroxiquina e prednisona, apesar de estabelecidos no protocolo de manejo dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 não tiveram aumento de produção devido às seguintes situações: o oseltamivir foi estabelecido no manejo devido ao risco sazonal de infecção concomitante por H1N1, porém os resultados de exames laboratoriais demonstravam que a infecção foi pelo SARS-CoV-2 (81%). A hidroxiquina foi inserida como terapia opcional devido à grande discussão científica da sua eficácia contra o novo coronavírus, porém devido à falta de consenso o produto não foi prescrito nos meses de junho e julho.<sup>17</sup> A prednisona não teve aumento devido à existência de outras opções como a metilprednisolona injetável e hidrocortisona.

Segundo Miethke-Morais e colaboradores, 48,1% dos pacientes que internaram no HCFMUSP no período de maio a junho de 2020 eram hipertensos e 16,5% apresentavam doença cardiovascular, que justifica o aumento dos medicamentos furosemida, amiodarona, anlodipino, hidralazina e hidroclorotiazida.<sup>13</sup> A utilização de ventilação mecânica em 41% dos casos aumentou a prescrição de saliva artificial e a propantelina gel, visando diminuir desconforto ao paciente e possibilidade de pneumonia associada à ventilação por excesso de salivagem.<sup>13</sup>

A diminuição significativa da produção de micofenolato de mofetila e PEG deve-se às seguintes circunstâncias: a necessidade de transformação do centro cirúrgico em leito de UTI para atender a demanda assistencial aos pacientes gerou como consequência o cancelamento de transplantes no Instituto Central do HCFMUSP acarretando na diminuição da utilização e prescrição de imunossupressores como o micofenolato de mofetila.<sup>18</sup> A diminuição na produção de PEG deve-se à substituição por outras substâncias laxativas.

Dentre os 11 medicamentos manipulados padronizados no HCFMUSP, que tiveram aumento significativo de prescrição e produção, cinco deles, anlodipino, saliva artificial, propantelina gel, hidroclorotiazida e quetiapina, não existem comercialmente conforme consta na lista CMED.<sup>14</sup> Os medicamentos furosemida, amiodarona, hidralazina, diazepam, metadona e omeprazol apresentavam versões injetáveis disponíveis para prescrição e quando somados apresentariam custo no mínimo de US\$ 23.019,35 (valores mínimos que constam na lista CMED) para atender a dose média das prescrições realizada no período do estudo, porém, com as versões em suspensão ou solução produzidos no HCFMUSP o hospital economizou US\$ 8.759,31.<sup>14</sup>

Segundo estudo de Moraes, 2013 cerca de 19,8% dos pacientes que utilizam sonda durante a internação apresentam problema com obstrução do material e o custo médio real de uma sonda nova fica em torno de US\$ 5,03.<sup>19</sup> Considerando o estudo de Miethke-Morais em que 41% dos pacientes entubaram devido ao coronavírus e extrapolando para a realidade do presente estudo, poderíamos estimar perdas em torno de US\$ 1.152,79 por obstrução em casos de administração de medicamentos sólidos.<sup>13</sup> Contudo, outros estudos apontam que materiais hospitalares podem demandar até 49% do orçamento das instituições, podendo esta estimativa ser até maior.<sup>20,21</sup>

## Conclusão

Com base neste estudo, pode-se afirmar que o HCFMUSP atendeu uma grande quantidade de indivíduos com coronavírus, sendo que a maioria desses indivíduos apresentaram diagnóstico definido, estado grave e desfecho satisfatório (alta hospitalar) quando comparado com a média nacional e estadual.

As importâncias do setor de manipulação para atender os pacientes internados possivelmente corroboraram com os resultados satisfatórios obtidos com os pacientes internados na instituição dada a importância da adequação de medicamentos comercialmente disponíveis somente na forma sólida ou injetável, principalmente para pacientes entubados. Os pacientes em ventilação beneficiaram com a produção de medicamentos manipulados, pois além da adequação de medicamentos em formas farmacêuticas sólidas para formas líquidas minimizando possibilidade de obstrução de sondas, os medicamentos em suspensão facilitam o processo de desmame da sedação e agitação.<sup>15,16</sup>

A instituição beneficiou da utilização de medicamentos manipulados, pois conseguiu reduzir custos gerados por problemas como substituição não programada de sondas e pelo produto manipulado apresentar melhor relação custo-benefício quando comparado com a utilização de formas farmacêuticas injetáveis dos medicamentos em causa.

## Colaboradores

ACT responsável pela concepção do projeto, delineamento do estudo, revisão da literatura, coleta de dados, análise estatística, interpretação dos dados do trabalho, elaboração do artigo; CEC, PFF e VBP foram responsáveis pela concepção do projeto, delineamento do estudo, análise estatística e revisão crítica do texto e dados.

## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

## Agradecimentos

Programa de Residência de Assistência Farmacêutica Hospitalar e Clínica do HCFMUSP, a Divisão de Farmácia e o setor de Manipulação do HCFMUSP que tornaram possível a realização da pesquisa.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação a este artigo.



## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial doença pelo coronavírus Covid-19 N25. Available in: <http://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/12/Boletim-epidemiologico-COVID-25-final--1-.pdf>. Accessed on: 06 ago 2020.
3. Superintendência HCFMUSP. Enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (COVID-19). Available in: <https://sites.google.com/hc.fm.usp.br/o-hcfmusp-e-o-covid-19/informes-ao-colaborador?authuser=0>. Accessed on: 05 mai 2020.
4. Comitê de crise HCFMUSP. Diretriz Institucional Manejo de Tratamento para Pacientes com Covid-19 em Ambiente Hospitalar. Available in: <https://sites.google.com/hc.fm.usp.br/o-hcfmusp-e-o-covid-19/informes-t%C3%A9cnicos?authuser=0>. Accessed on: 07 mai 2020.
5. Comitê de crise HCFMUSP. Protocolo de Sedação em Pacientes com suspeita ou Confirmação de Covid-19. Available in: <https://sites.google.com/hc.fm.usp.br/o-hcfmusp-e-o-covid-19/informes-t%C3%A9cnicos?authuser=0>. Accessed on: 09 mai 2020.
6. Brunner & Suddarth. *Enfermagem Médico-Cirúrgica*, 12. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
7. Godoi KEPD, Penteado STDS, Mendes AEM, *et al.* Medication administration through feeding tube: practical profile in a tertiary teaching hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude.* 2019;7(3). Available in: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/257>. Accessed on: 07 jul 2020.
8. Gimenes FRE, Anacleto TA. Preparo e administração de medicamentos via sonda enteral ou ostomias. *Instituto para Práticas Seguras no Uso dos Medicamentos (ISMP)*, 2015; 4 (4).
9. Silva AST, Pinto RLG, Rocha LR. Prevenção de eventos adversos relacionados à sonda nasogástrica e nasoenteral: uma revisão integrativa. *J. nurs. health.* 2020; 10 (5). DOI: 10.15210/JONAH.V10I4.16947.
10. Motta APG. Eventos adversos relacionados à sonda nasogástrica/ nasoentérica em pacientes adultos: revisão integrativa da literatura [Tese (doutorado)]. Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, 2018.
11. Alonso-Herreros JM, Berisa-Prado S, Cañete-Ramírez C, *et al.* Hospital Pharmacy Compounding against COVID-19 pandemic. *Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion científica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria.* 2020;44(7):49-52. DOI: 10.7399/fh.11492.
12. Magarinos-Torres R, Osorio-de-Castro CGS, Pepe VLE. Atividades da farmácia hospitalar brasileira para com pacientes hospitalizados: uma revisão da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2007;12:973-84. DOI: 10.1590/S1413-81232007000400019.
13. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, *et al.* Unraveling COVID-19-related hospital costs: The impact of clinical and demographic conditions. *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.12.24.20248633.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução CMED nº 02, de 05 de março de 2004. definição de preços de produtos novos e novas apresentações. Available in: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd/precos>. Accessed on: 11 mar 2020.
15. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, *et al.* Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2008;371(9607):126-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60105-1.
16. Wanzuita R, Poli-de-Figueiredo LF, Pfuetszenreiter F, *et al.* Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Critical Care.* 2012;16(2). DOI: 10.1186/cc11250.
17. Lecronier M, Beurton A, Burrell S, *et al.* Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis. *Critical Care.* 2020;24(1):418. DOI: 10.1186/s13054-020-03117-9.
18. Carmona MJC, Quintão VC, Melo BFD, *et al.* Transforming operating rooms into intensive care units and the versatility of the physician anesthesiologist during the COVID-19 crisis. *Clinics.* 2020;75. DOI: 10.6061/clinics/2020/e2023.
19. Moura VA. Análise dos Fatores que Contribuem para o Aumento do Custo e do Desperdício Relacionado ao Repasse de Sonda Enteral em Unidades de Internação de Um Hospital De Médio Porte de Minas Gerais [dissertação (mestrado)]. Centro Federal de Educação Tecnológica (CEFET), Minas Gerais, 2013.
20. Paschoal MLH. Estudo do consumo de materiais de um centro cirúrgico após a implementação de um sistema de gestão informatizado [Tese (doutorado)]. Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2009.
21. Vecina Neto G, Reinhardt Filho W. Gestão de recursos materiais e de medicamentos. São Paulo, Editora Fundação Peirópolis Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 1998.

