

Análise das intervenções farmacêuticas em unidade de terapia intensiva COVID-19

Janine Gomes da SILVA¹ , Alessandra de Freitas PIMENTEL² , Cesar Augusto TEIXEIRA² 

¹Programa de Residência Multiprofissional Integrada em Saúde com ênfase em Clínica Médica no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro; ²Serviço de Farmácia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro

Autor correspondente: Silva JG, jgs.janine@gmail.com

Submetido em: 03-06-2022 Reapresentado em: 16-08-2022 Aceito em: 17-08-2022

Revisão por pares: Leandro Augusto Calixto e Marcelo Polacow Bisson

Resumo

Objetivo. Avaliar os dados das intervenções farmacêuticas realizadas em uma unidade de terapia intensiva (UTI) dedicada a COVID-19. **Método.** Estudo transversal retrospectivo, realizado em UTI dedicada a COVID-19 de um hospital universitário no Rio de Janeiro, durante o período de janeiro a junho de 2021. Foram analisados dados obtidos de intervenções farmacêuticas registradas em formulários de acompanhamento farmacoterapêutico, realizado por uma equipe de farmacêuticos clínicos e residentes, a partir da atuação *in loco* junto à equipe multiprofissional. A revisão diária da farmacoterapia e avaliação clínica dos pacientes, foi baseada na adaptação do mnemônico FASTHUG-MAIDENS, e as intervenções realizadas compiladas em planilha online do Google Drive. Os problemas relacionados a medicamentos identificados foram categorizados conforme os tipos de erros de medicação envolvidos, e os medicamentos citados classificados segundo o Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC). Foram excluídos da análise os formulários que não continham intervenções registradas. **Resultados.** Foram acompanhados 223 pacientes, sendo realizadas 1.140 intervenções farmacêuticas, com média de 5,1 intervenções por paciente e taxa de aceitação de 85,2%. Entre os problemas relacionados à medicamentos, categorizados como erros de medicação, os que apresentaram maior frequência de intervenções foram omissões de doses ou medicamentos (357), prescrições inadequadas (169) e doses incorretas (168). Entre as classes de medicamentos mais frequentemente envolvidas nas intervenções, aparelho digestivo e metabolismo (243) e sistema nervoso (221) obtiveram o maior número de recomendações registradas. Em relação aos outros tipos de erros de medicação registrados (161), 91 intervenções foram relacionadas à rupturas e variabilidade no estoque, como reflexo do desabastecimento de medicamentos causado pela COVID-19. **Conclusão.** O farmacêutico, enquanto parte da equipe multiprofissional, otimiza o acompanhamento farmacoterapêutico e auxilia na identificação e prevenção de problemas relacionados aos medicamentos. Os dados obtidos, apontam questões farmacoterapêuticas específicas que necessitam de maior atenção durante o acompanhamento realizado no cenário observado, e podem orientar a formulação de ações voltadas à segurança do paciente e protocolos voltados ao uso de medicamentos.

Palavras-chave: COVID-19, terapia intensiva, intervenções farmacêuticas, serviço de farmácia clínica.

Analysis of pharmaceutical interventions in a COVID-19 intensive care unit of a university hospital in Rio de Janeiro

Abstract

Objectives. To evaluate data from pharmaceutical interventions performed in an intensive care unit (ICU) dedicated to COVID-19. **Methods.** A retrospective cross-sectional study was carried out in an ICU dedicated to COVID-19 of a university hospital in Rio de Janeiro, during the period from January to June of 2021. Data was obtained from pharmaceutical interventions recorded in pharmacotherapeutic follow-up forms, carried out by a team of clinical and resident pharmacists, based on on-site work with the multidisciplinary team. The daily review of pharmacotherapy and clinical assessment of patients was based on an adaptation of the FASTHUG-MAIDENS mnemonic, and the interventions performed were compiled in an online Google Drive spreadsheet. The identified drug-related problems were categorized according to the types of medication errors involved, and the cited drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC). Forms that did not contain registered interventions were excluded from the analysis. **Results.** A total of 223 patients were followed, and 1,140 pharmaceutical interventions were performed, with an average of 5.1 interventions per patient and an acceptance rate of 85.2%. Among the medication-related problems, categorized as medication errors, those with the highest frequency of interventions were omissions of doses or medications (357), inadequate prescriptions (169), and incorrect doses (168). Among the drug classes most involved in interventions, digestive system and metabolism (243) and nervous system (221) had the highest number of recorded recommendations. Regarding the other types of medication errors recorded (161), 91 interventions were related to stockouts and variability in stock, as a reflection of drug shortages caused by COVID-19. **Conclusion.** The pharmacist, as part of the multidisciplinary team, optimizes the pharmacotherapeutic follow-up and helps in the identification and prevention of drug-related problems. The data obtained point out specific pharmacotherapeutic issues that need more attention during the monitoring carried out in the observed scenario and can guide the formulation of actions aimed at patient safety and protocols aimed at the use of medicines.

Keywords: COVID-19, intensive care, pharmaceutical interventions, clinical pharmacist.



Introdução

Em 2019, a cidade de Wuhan, na China, ganhou destaque mundial ao se tornar o epicentro de uma grave síndrome respiratória, causada por um novo betacoronavírus (SARS - CoV - 2) e denominada como doença Coronavírus 2019 ou COVID-19 (Coronavírus disease)¹. Em março de 2020, o grande número de casos e a disseminação global levaram a Organização Mundial de Saúde (OMS) a decretar o início de uma nova pandemia¹.

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi anunciado pelo Ministério da Saúde (MS) em 26 de fevereiro e o primeiro óbito foi registrado em 17 de março de 2020. Devido a sua heterogeneidade, os sintomas causados pela COVID-19 podem variar entre manifestações clínicas leves como tosse, fadiga e febre até mesmo complicações respiratórias e sistêmicas, levando a hospitalização e admissão em unidade de terapia intensiva². Características como idade avançada, sexo masculino e a presença de comorbidades foram associadas a piores prognósticos e ao desenvolvimento da forma mais grave da infecção³. Avaliações de estudos recentes sobre o perfil clínico destes pacientes, mostraram que entre as disfunções mais comuns apresentadas estavam a ocorrência de eventos tromboembólicos, insuficiência respiratória hipoxêmica grave, insuficiência renal aguda; além do desenvolvimento de infecções bacterianas associadas e disfunção hepática⁴⁻⁵.

A necessidade de suporte ventilatório e o uso de múltiplos fármacos potencialmente perigosos, refletiram a gravidade do quadro apresentado por estes pacientes constituindo fatores de risco importantes relacionados à hospitalização e ao manejo seguro da farmacoterapia⁶. Neste cenário, a atuação farmacêutica dedica-se não apenas ao fornecimento do suporte técnico aos demais profissionais, como também à avaliação e acompanhamento farmacoterapêutico visando o melhor resultado clínico e a segurança do paciente⁷⁻⁸.

Assim, o objetivo deste estudo foi quantificar e caracterizar as intervenções farmacêuticas realizadas durante o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes hospitalizados em uma unidade de terapia intensiva exclusiva COVID-19 e discutir suas possíveis contribuições clínicas.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo realizado entre o período de 01 de Janeiro a 30 de Junho de 2021, em uma unidade de terapia intensiva exclusiva COVID-19, de um hospital universitário no Rio de Janeiro. Reconhecido pelos atendimentos de média e alta complexidade, o hospital foi relacionado pelo Ministério e Secretarias Estadual e Municipal de Saúde, como uma das instituições de referência para o recebimento de casos da COVID-19⁹. Para o atendimento dos casos de maior gravidade, foram disponibilizadas duas unidades de terapia intensiva exclusivas COVID-19, dispo de assistência integral e interdisciplinar¹⁰.

A equipe de farmacêuticos foi composta por 6 farmacêuticos clínicos com treinamento prévio em UTI e 1 farmacêutico residente se revezando em escalas, atuando *in loco* junto à equipe interdisciplinar no período diurno, diariamente, incluindo finais de semana e feriados, com equipe mínima composta por 2 farmacêuticos. Durante o período do estudo, a equipe realizou

o acompanhamento farmacoterapêutico, de forma contínua e sistemática, em 17 leitos que compunham uma das unidades de terapia intensiva dedicadas à COVID-19.

O método de trabalho adaptado do mnemônico FASTHUG-MAIDENS¹¹, foi utilizado para a revisão sistemática da farmacoterapia e avaliação diária dos dados relacionados ao manejo de questões como posologia, indicação e duração dos tratamentos farmacológicos em geral, interações medicamentosas com potencial relevância clínica, conciliação de medicamentos e situações especificamente relacionadas a analgesia, sedação, bloqueio neuromuscular em ventilação mecânica, trombopprofilaxia, manejo farmacológico de *delirium*, profilaxias para úlcera por estresse e úlcera de córnea, uso de procinéticos e laxativos, controle glicêmico, corticoterapia, uso de antimicrobianos, dentre outros de ocorrência em terapia intensiva¹².

As intervenções farmacêuticas, parte integrante do processo de acompanhamento farmacoterapêutico, foram realizadas através do contato direto com a equipe médica durante ou após os *rounds* interprofissionais diários. Para fins do estudo, considerou-se intervenção farmacêutica qualquer registro no formulário de acompanhamento farmacoterapêutico a partir da identificação de problemas relacionados à medicamentos (PRM) associados à erros de medicação (EM) e/ou observação de inadequações na farmacoterapia referentes ao medicamento ou situação clínica do paciente no momento da avaliação¹³. Em uma etapa subsequente da análise, utilizando os dados dos prontuários e prescrições dos pacientes, foram consideradas intervenções aceitas aquelas que resultaram em alterações concretas na prescrição de medicamentos.

O estudo foi baseado na análise dos dados obtidos através dos registros em formulários de acompanhamento farmacoterapêutico, após a exclusão daqueles que não continham intervenções registradas ou que tiveram falhas no preenchimento que comprometesse a avaliação final. Os dados coletados foram: sexo, data de nascimento, data de admissão hospitalar e admissão na UTI COVID-19, data do início do acompanhamento, desfecho (alta ou óbito) e as intervenções registradas. Todos os dados foram compilados em planilha *online* no Google Drive e as intervenções categorizadas conforme o estudo de Otero López e colaboradores¹⁴, com adaptações, considerando o cenário da terapia intensiva em um contexto pandêmico, e os medicamentos envolvidos nas intervenções classificados conforme a *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC)¹⁵.

Por fim, as intervenções também foram classificadas de acordo com sua relação com cada domínio do FASTHUG-MAIDENS. Note-se que para esta classificação, uma mesma intervenção pode envolver um medicamento relacionado a mais de um domínio do mnemônico. Por exemplo, o medicamento enoxaparina, utilizado para anticoagulação e prevenção de eventos trombóticos, foi o principal fármaco envolvido nas intervenções relacionadas aos diferentes domínios direcionados a trombopprofilaxia e doses de medicamentos.

A pesquisa seguiu todos os preceitos éticos vigentes da Resolução do Conselho Nacional de Saúde - CNS n°466/12, sendo o estudo aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF, com CAAE n° 51268021.2.0000.5257 e número de parecer favorável 5.119.167.



Resultados

Durante o período do estudo, 223 pacientes foram acompanhados na unidade de terapia intensiva COVID-19. Destes, 26 não apresentaram registros de intervenções ou apresentaram registros incompletos, o que resultou em 197 (88,3%) pacientes com pelo menos uma intervenção ao longo de sua internação. Não houve discrepância significativa entre o número de pacientes do sexo masculino (50,6%) e feminino (49,3%), predominando a faixa etária entre 60-79 anos (49,7%). O tempo médio de internação hospitalar na UTI COVID-19 foi de 14,2 dias e 135 pacientes (60,5%) evoluíram para óbito durante o período analisado (tabela 1).

Tabela 1. Perfil dos pacientes acompanhados na unidade de terapia intensiva (UTI) COVID-19 durante o período de janeiro a junho de 2021.

Dados analisados	Estatística descritiva
Pacientes acompanhados	n = 223 (100)
Sexo, n (%)	
Masculino	113 (50,6)
Feminino	110 (49,3)
Faixa etária (anos), n (%)	
20-40	13 (5,8)
41-59	83 (37,2)
60-79	111 (49,8)
≥ 80	16 (7,2)
Internação na UTI (dias), n (%)	
≤ 7	78 (35%)
8-14	66 (30%)
15-21	35 (16%)
22 - 30	21 (9%)
≥ 30	23 (10%)
Tempo médio na UTI, n	14,2
Desfecho, n (%)	
Alta hospitalar	88 (39,5%)
Óbito	135 (60,5%)

Foram realizadas 1.140 intervenções farmacêuticas baseadas no acompanhamento farmacoterapêutico e revisão diária das prescrições. Em média, foram feitas 5,1 intervenções por paciente, dos quais 190 (96,4%) tiveram ao menos uma alteração em sua prescrição após a intervenção. Os problemas relacionados à farmacoterapia foram categorizados e de acordo com as maiores frequências de intervenções, foram registradas 357 (31,3%) omissões de dose ou medicamento, 169 (14,8%) prescrições inadequadas e 138 (12,1%) sugestões referentes à doses incorretas (tabela 2).

Considerando as classes terapêuticas frequentemente mais envolvidas, 243 (21,3%) intervenções foram realizadas para medicamentos com ação sobre o aparelho digestivo e metabolismo, 221 (19,3%) para fármacos relacionados ao sistema nervoso, 199 (17,4%) para medicamentos atuantes no sangue e órgãos hematopoiéticos e 151 (13,2%) para anti-infecciosos gerais para uso sistêmico. Presente na rotina do acompanhamento farmacoterapêutico das unidades de terapia intensiva desde 2019, a indicação para a profilaxia de úlcera de córnea com o uso do colírio a base de Metilcelulose fez deste o medicamento com a maior frequência absoluta de registros em intervenções (133) (tabela 3).

Tabela 2. Análise das intervenções farmacêuticas realizadas e erros de medicação relacionados, durante o acompanhamento farmacoterapêutico em uma unidade de terapia intensiva (UTI) COVID-19, entre o período de janeiro a junho de 2021.

Dados obtidos	Estatística descritiva
Intervenções	
Número total de intervenções realizadas, n (%)	1.140 (100)
Número total de intervenções aceitas, n (%)	845/1.140 (74,1)
Número total de pacientes com 1 ou mais intervenções realizadas, n (%)	197/223 (88,3)
Número de pacientes com 1 ou mais intervenções aceitas, n (%)	190/197 (96,4)
Média de intervenções realizadas por paciente, n	5,1
Erros de medicação relacionados às intervenções	
Omissão de dose ou de medicamento, n (%)	357/1.140 (31,3)
Prescrição inadequada, n (%)	169/1.140 (14,8)
Dose incorreta, n (%)	138/1.140 (12,1)
Frequência de administração inadequada, n (%)	138/1.140 (12,1)
Via de administração inadequada, n (%)	84/1.140 (7,3)
Duração do tratamento, n (%)	69/1.140 (6,0)
Apresentação do medicamento não disponível na instituição, n (%)	53/1.140 (4,6)
Ítem com estoque crítico, n (%)	20/1.140 (1,7)
Monitoramento insuficiente do tratamento, n (%)	19/1.140 (1,6)
Medicamento não disponível na instituição, n (%)	18/1.140 (1,6)
Outros tipos, n (%)	75/1.140 (6,6)

Tabela 3. Principais fármacos envolvidos em intervenções farmacêuticas pertencentes às cinco mais frequentes classificações do primeiro nível da *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, durante o período de janeiro a junho de 20

ATC e seus respectivos fármacos (código ATC)	Frequência (total = 1.140)
Trato digestivo e metabolismo (A), n (%)	243/1.140 (21,3)
Omeprazol (A02BC01), n (%)	72/243 (29,6)
Lactulose (A06AD11), n (%)	41/243 (16,9)
Bromoprida (A03FA04), n (%)	41/243 (16,9)
Metoclopramida (A03FA01), n (%)	26/243 (10,6)
Outros, n (%)	63/243 (25,9)
Sistema nervoso (N), n (%)	221/1.140 (19,4)
Midazolam (N05CD09), n (%)	52/221 (23,9)
Propofol (N01AX10), n (%)	26/221 (11,9)
Fentanil (N01AH01), n (%)	24/221 (11,5)
Outros, n (%)	119/221 (53,8)
Sangue e órgãos hematopoiéticos (B), n (%)	199/1.140 (17,5)
Enoxaparina (B01AB05), n (%)	94/199 (47,2)
Heparina (B01AB01), n (%)	37/199 (18,6)
Outros, n (%)	68/199 (34,2)
Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (J), n (%)	151/1.140 (13,2)
Meropenem (J01DH02), n (%)	73/151 (48,3)
Polimixina B (J01XB02), n (%)	14/151 (9,3)
Piperacilina + Tazobactam (J01CR05), n (%)	14/151 (9,3)
Outros, n (%)	50/151 (33,1)
Órgãos dos sentidos (S), n (%)	134/1.140 (11,8)
Metilcelulose (S01KA02), n (%)	133/134 (99,3)
Outras ATC, n (%)	192/1.140 (16,8)

Noventa e uma (8,0%) das intervenções documentadas foram diretamente relacionadas às situações de profunda escassez de medicamentos vivenciada no hospital neste período. O sedativo midazolam e o anticoagulante enoxaparina foram os medicamentos cujo estoque esteve mais crítico no período, com disponibilidade limitada de apresentações ou mesmo indisponibilidade total em alguns momentos. As medidas necessárias envolveram então a readequação da diluição padrão na instituição e a otimização das apresentações disponíveis, respectivamente, para o atendimento da demanda clínica (tabela 4).

Tabela 4. Frequência de intervenções farmacêuticas diretamente relacionadas à desabastecimento no contexto da COVID-19 e os principais fármacos relacionados no período de janeiro a junho de 2021.

Intervenções relacionadas à desabastecimento	Frequência (total = 91)
Apresentação do medicamento não disponível na instituição, n	53
Midazolam, n (%)	24 (45,3)
Enoxaparina, n (%)	9 (17,0)
Outros medicamentos, n (%)	20 (37,7)
Ítem com estoque crítico, n (%)	20
Enoxaparina, n (%)	14 (70)
Outros medicamentos, n (%)	6 (30)
Medicamento não disponível na instituição, n	18
Enoxaparina, n (%)	7 (38,9)
Outros medicamentos, n (%)	11 (61,1)

Todas intervenções farmacêuticas realizadas durante o período do estudo, foram relacionadas conforme os itens do mnemônico FASTHUG-MAIDENS no qual o acompanhamento foi baseado, e representadas na tabela 5. Dentre estes medicamentos, a enoxaparina além de contribuir como o fármaco mais citado nas intervenções relacionadas à trombopprofilaxia, correspondeu também a maior frequência de intervenções relativas às doses dos medicamentos. Dentre os itens do mnemônico, indicação

de medicamentos, associou-se à cerca de 50% (588/1.175) das intervenções realizadas, englobando todas as recomendações relacionadas à inclusão ou suspensão de medicamentos, readequação de frequência ou via de administração e observações sobre medicamentos inapropriados devido à situação clínica do paciente no ato da avaliação feita pelo farmacêutico.

Discussão

A atuação farmacêutica no cenário estudado, foi baseada em recomendações institucionais e específicas da área, acerca do cuidado farmacêutico ao paciente crítico com COVID-19, objetivando sobretudo o fornecimento de suporte técnico à equipe multiprofissional para o uso seguro de medicamentos¹⁶. Neste contexto, ao longo do período do estudo, 88,3% dos pacientes tiveram no mínimo um problema potencial relacionado à farmacoterapia identificado durante o acompanhamento diário, e destes 96,4% tiveram ao menos uma intervenção aceita.

O perfil das intervenções farmacêuticas tende a condizer com o perfil da unidade e realidade assistencial do período estudado. No Brasil, um estudo recente realizado em um hospital universitário de perfil semelhante, acompanhou 155 pacientes entre agosto e novembro de 2019¹⁷. Conduzido em unidades de terapia intensiva clínica e pós cirúrgica, o estudo avaliou 1.145 intervenções, em maioria relacionadas à terapia antimicrobiana (364/1.145) e aspectos como diluição/reconstituição (86/364) e adequação da velocidade de infusão intravenosa (21/364). Na França, um estudo realizado em unidades COVID-19 de um hospital universitário, acompanhou 438 pacientes entre março e abril de 2020¹⁸. Foram avaliadas 188 intervenções, em maioria relacionadas aos medicamentos com ação antitrombótica (43/188), ajustes em suas doses (23/43) e indicação para sua prescrição ou suspensão (16/43). Conduzidos sob metodologias semelhantes, cada estudo evidencia diferentes pontos de vigilância pertinentes ao perfil de cada unidade e ao contexto vivenciado, mantendo como objetivo comum a identificação e prevenção de problemas potenciais relacionados à farmacoterapia durante a atuação farmacêutica na prática clínica.

Tabela 5. Distribuição das intervenções farmacêuticas realizadas conforme o modelo utilizado para acompanhamento farmacoterapêutico, baseado no mnemônico FASTHUG- MAIDENS, durante o período de janeiro a julho de 2021.

Domínio do mnemônico e sua definição	Total de intervenções por domínio	Medicamento mais envolvido por domínio
F Alimentação, n (%)	243	Lactulose, 41 (28,5)
A Analgesia, n (%)	34	Fentanil, 24 (70,6)
S Sedação, n (%)	115	Midazolam, 52 (45,2)
T Trombopprofilaxia, n (%)	137	Enoxaparina, 94 (68,6)
H Delirium, n (%)	46	Olanzapina, 32 (69,6)
U Profilaxia de úlcera por estresse, n (%)	72	Omeprazol, 72 (100)
G Controle glicêmico, n (%)	1	Insulina NPH, 1 (100)
M Conciliação de medicamentos, n (%)	9	Fenobarbital, 2 (22,2)
A Antibióticos, n (%)	151	Meropenem, 73 (49,6)
I Indicações de medicamentos, n (%)	588	Metilcelulose, 133 (22,6)
D Doses de medicamentos, n (%)	138	Enoxaparina, 35 (25,4)
E Eletrólitos e exames laboratoriais, n (%)	94	Fosfato de Potássio, 30 (31,6)
N Ausência de interações, duplicidades e reações adversas, n (%)	29	Fentanil, 7 (24,1)
S Data do fim do tratamento, n (%)	68	Dexametasona, 37 (54,4)
Mnemônico, n	1.725¹	

¹Note-se que o somatório é superior ao total de intervenções (1.140) pois uma intervenção pode estar relacionada a mais de um domínio do FASTHUG- MAIDENS (vide metodologia).

Ausente na composição original do FASTHUG-MAIDENS, a profilaxia de úlcera de córnea faz parte da rotina de acompanhamento farmacoterapêutico no HUCFF dos pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva, e que estão sob sedação contínua. Embora não haja consenso na literatura sobre a melhor prática preventiva ou protocolos profiláticos farmacológicos, estudos sugerem que até 42% dos pacientes internados em UTI podem apresentar sinais de danos à superfície da córnea podendo evoluir para complicações oculares secundárias¹⁹⁻²⁰. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento dessas lesões são o uso de suporte ventilatório, sedação por período superior a 48 horas e uso de medicamentos sedativos e bloqueadores neuromusculares²¹⁻²³. A alta frequência de intervenções observada a respeito deste aspecto da farmacoterapia, bem como sua alta taxa de aceitação, posiciona-o como um importante ponto de vigilância na prática diária. Em contrapartida, a profilaxia de úlcera por estresse, originalmente presente no mnemônico, é um item impreterível na prescrição dos pacientes em regime de terapia intensiva. Recomendada em diferentes consensos relacionados ao cuidado do paciente crítico²⁴⁻²⁵, é indicada sobretudo para pacientes submetidos à ventilação mecânica por mais de 48 horas e/ou em vigência de coagulopatias, fatores comuns aos pacientes hospitalizados nas UTI COVID-19.

Durante o período do estudo, observou-se um aumento no consumo do omeprazol intravenoso, único medicamento padronizado para profilaxia de úlcera por estresse pela instituição, desde a suspensão da comercialização, distribuição e uso da Ranitidina pela ANVISA em 2020²⁶. Em paralelo, ocorreu também a elevação do custo de aquisição do medicamento, devido a amplificação da demanda sobre fabricantes e fornecedores²⁷. Entre o período anterior ao estudo (maio/2020) e o período final (maio/2021), o valor unitário médio pago pelo medicamento, pela instituição, aproximadamente triplicou, aumentando de R\$ 6,00 para R\$ 17,50. Neste contexto, considerando o total de 72 intervenções realizadas para o Omeprazol, 36 intervenções (50%) sugeriram a alteração da via de administração prescrita. Visando conciliar o uso racional do medicamento à redução do consumo e custo do mesmo, foram feitas recomendações para as transições das vias de administração, parenteral e oral, conforme a viabilidade clínica e oral do paciente avaliada durante a revisão do acompanhamento farmacoterapêutico.

Junto com o Omeprazol, os procinéticos e laxativos, como a Bromoprida e a Lactulose respectivamente, compuseram a classe ATC mais frequentemente envolvida em intervenções no presente estudo (A - aparelho digestivo e metabolismo). A maioria das intervenções envolvendo estes fármacos foram relacionadas a inclusão ou suspensão dos mesmos totalizando 61 intervenções, das 82 documentadas para estas duas classes. Segundo recomendações específicas, o uso de procinéticos (especificamente a Metoclopramida) é sugerido para pacientes críticos, quando em uso de nutrição enteral e risco elevado para broncoaspiração, por auxiliarem no esvaziamento gástrico e na melhor tolerância à própria nutrição²⁸⁻³¹. Embora não exista recomendações específicas para a lactulose, artigos citam a constipação em pacientes críticos sob ventilação mecânica como um fator prejudicial ao desmame ventilatório³², podendo ser agravado pelo extenso uso de opióides, comum a este contexto.

Entre as condutas mais discutidas acerca do tratamento da COVID-19 em pacientes críticos, a profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV), foi preconizada em diferentes diretrizes e recomendações emergentes³³⁻³⁴. Em função da hipercoagulabilidade, causada pela resposta imunológica ao vírus, 50% dos pacientes críticos podem cursar com o desenvolvimento de coagulopatias, elevando o risco para a ocorrência de eventos trombóticos³⁵.

No protocolo institucional de uso de anticoagulação em pacientes de COVID-19 no HUCFF³⁶, o uso da Enoxaparina ou Heparina Não-Fracionada (HNF), foi indicado para a profilaxia de todos os pacientes com PCR-RT positivo e necessidade de hospitalização, salvo sob contraindicações. Foram recomendadas doses diárias de Enoxaparina 40 mg (para pacientes entre 50 a 100 kg) ou 5.000 UI de HNF a cada 8 horas; com correções de dose ou uso de dose intermediária de HBPM (Enoxaparina 40 mg a cada 12 horas) consideradas caso a caso.

Apesar do número de recomendações e diretrizes³⁷ preconizando a profilaxia para TEV, sobretudo neste perfil de pacientes, estas foram baseadas em declarações de consenso e opiniões de especialistas, uma vez que estudos clínicos randomizados encontravam-se ainda em progresso³⁸. Não obstante, estudos recentes ainda trazem divergências quanto à melhor dose a ser utilizada em função do melhor desfecho clínico e menor risco de sangramento³⁹⁻⁴². Logo, na ausência de evidências que norteassem a escolha da dose a ser utilizada, visando a maior prevenção de eventos trombóticos e o menor risco de sangramentos, o julgamento clínico e a avaliação individualizada caso a caso, foram primordiais. Isso pôde ser observado nos resultados de um estudo realizado por nosso grupo⁴³, na mesma unidade, porém em período anterior ao do presente estudo, onde foi observada certa variabilidade do comportamento prescritivo de enoxaparina, com a ocorrência de “doses intermediárias”, maiores que a profilática, mas menores do que as correspondentes a anticoagulação plena.

Neste contexto, o uso de profilaxias farmacológicas e não farmacológicas de trombose, representou um dos principais focos de intervenções realizadas durante o acompanhamento. No total, 136 intervenções foram realizadas, entre as quais 37 relacionadas ao ajuste da dose da profilaxia farmacológica utilizada. Destas, 35 foram direcionadas às doses da Enoxaparina, medicamento preferencialmente utilizado para a profilaxia de TEV na instituição. A redução da dose utilizada foi sugerida em 25 intervenções, devido a recomendações quanto ao ajuste da dose em função da diminuição do clearance de creatinina (<20 ml/min) ou pelo uso de doses intermediária ou terapêutica, sem justificativa clínica clara para tal.

Além das complicações sistêmicas causadas pela COVID-19, co-infecções e infecções secundárias, de etiologia bacteriana e fúngica, foram relatadas como fatores associados ao aumento da mortalidade entre pacientes críticos⁴⁴. Mecanismos relacionados à própria infecção viral, como a linfopenia e o comprometimento imunológico, associados à necessidade de suporte ventilatório invasivo e ao uso de cateteres centrais por período prolongado, são elementos que favorecem o desenvolvimento de infecções nosocomiais. Entre as infecções mais frequentes neste cenário, a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e as infecções associadas à cateter, são as principais causas de bacteremia e sepse grave, requerendo diagnóstico e tratamento o mais precoce possível⁴⁴.

No HUCFF, a política de uso de antimicrobianos é orientada e gerenciada pela Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), através da busca ativa diária, e com base em ações regulares de vigilância microbiológica em todos os setores da instituição⁴⁶. As orientações relacionadas à melhor opção terapêutica disponível, são fornecidas pela CCIH, após a avaliação do diagnóstico e da indicação do uso do antimicrobiano, considerando dados como espectro de ação, dose, frequência de administração e duração do tratamento. Além disso, a gestão do uso racional dos antimicrobianos é realizada através da ação

conjunta e multiprofissional, entre a equipe médica da CCIH e o serviço de Farmácia, para o planejamento do estoque destes medicamentos em função da melhor relação custo/benefício.

Conforme as recomendações padronizadas pela CCIH na instituição, para os anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, foram realizadas 151 intervenções, entre as quais 54 relacionadas ao ajuste da dose dos antimicrobianos. O meropenem, foi o antimicrobiano com a maior frequência de intervenções (73/151), em maioria relacionadas ao ajuste da dose (31/54) e à frequência de administração (31/55). Considerando os tipos de infecções com maior ocorrência no cenário avaliado, causadas por microrganismos multirresistentes, a infusão contínua ou prolongada de antimicrobianos beta-lactâmicos, como o meropenem, é preconizada, a fim de otimizar seu efeito bactericida. O ajuste da dose do antimicrobiano é indicado em casos de comprometimento da função renal, em que o clearance de creatinina < 25 ml/min ou quando o uso de terapia de substituição renal é necessário⁴⁷.

A terapia antimicrobiana empírica foi recomendada por diretrizes vigentes no período⁴⁸⁻⁴⁹, com base na presença ou ausência de fatores de risco individuais para o desenvolvimento de infecções causadas por bactérias multirresistentes. Fatores estes, tais como, o isolamento das mesmas em sítios infecciosos potenciais e/ou hospitalização recente com exposição a antimicrobianos por via parenteral.

O primeiro semestre de 2021 foi o período com o maior volume de casos graves, internações em UTI e óbitos no Brasil desde o início da pandemia até então⁵⁰. Neste período o país passou por oscilações na disponibilidade de medicamentos chave no tratamento do paciente crítico de COVID-19. Estas rupturas de estoques foram vivenciadas por diferentes serviços de saúde hospitalar, e trouxeram um obstáculo a mais para a escolha dos melhores regimes terapêuticos e da segurança dos pacientes, sendo necessárias estratégias articuladas para a minimização do impacto gerado sobre a assistência prestada durante aquele período⁵¹.

Neste contexto, a fim de minimizar os impactos do desabastecimento sobre o estoque e contribuir para a promoção da segurança do paciente, o serviço de Farmácia recorreu a estratégias como parte do plano de contingência dos serviços de apoio assistencial do HUCFF. Entre estas estratégias, a implementação da farmácia satélite na UTI COVID-19 em junho de 2020, teve uma importante contribuição tanto para o monitoramento das variações de consumo e controle do estoque de medicamentos considerados críticos no período, quanto para o acompanhamento farmacoterapêutico e interação direta com a equipe multiprofissional. Isso possibilitou a atualização ativa e rápida das equipes médicas quanto às variações no estoque e necessidade de alterações na prescrição, e viabilizando as discussões acerca das melhores opções disponíveis e terapia para os pacientes.

No início de 2020, a fim de favorecer o acesso e a disponibilidade de medicamentos essenciais utilizados no tratamento da COVID-19, a ANVISA estabeleceu medidas para agilizar a concessão e alteração de registros⁵²⁻⁵³ e ampliar a oferta de opções terapêuticas disponíveis, flexibilizando as normas técnicas porém assegurando a eficácia, segurança e qualidade do processo.

Este cenário pode ter se refletido na importante representatividade dos sedativos e analgésicos nas intervenções (vide tabelas 3, 4 e 5), bem como a presença do midazolam, o principal item em escassez no HUCFF no período, como mais frequentemente envolvido em intervenções relacionadas ao abastecimento. Foram registradas 91 intervenções relacionadas à variabilidade no estoque

por desabastecimento, destas, 53 intervenções sinalizavam a indisponibilidade de apresentações de medicamentos na instituição, entre as quais 24 envolveram especificamente o midazolam. Diante da necessidade de suporte avançado em ventilação mecânica para um grande número de pacientes, a variabilidade nas apresentações comerciais de medicamentos disponíveis, especialmente sedativos, teve um impacto direto sobre as intervenções realizadas junto às equipes profissionais. A alternância de sedativos disponíveis acontecia em questão de dias, estando disponível ora midazolam, ora propofol, cada hora em uma apresentação de concentração diferente. A atuação coordenada dos farmacêuticos clínicos com a equipe médica e de enfermagem auxiliou na operacionalização das conversões necessárias, como doses e diluições dos diferentes fármacos e concentrações, visando reduzir erros de medicação neste cenário.

O presente estudo apresenta algumas limitações relacionadas ao contexto vivenciado no período de realização do estudo e ao próprio desenho do mesmo. O acompanhamento farmacoterapêutico era uma atividade realizada apenas pelos 6 farmacêuticos clínicos e pelo residente atuando *in loco*, e além das demandas relacionadas à farmácia clínica, outras atividades eram compartilhadas com os técnicos em farmácia, tais como, o controle do estoque local, abastecimento e distribuição na farmácia satélite. O monitoramento feito a leito das velocidades de infusão das infusões contínuas dos pacientes era constantemente realizado para nortear tanto o uso clínico como o abastecimento e foi fundamental na segurança da gestão das inúmeras alternâncias das apresentações de sedativos disponíveis a cada momento. Diante deste cenário excepcionalmente dinâmico e do volume intenso de trabalho enfrentado pela equipe no período estudado, estima-se que muitas intervenções tenham sido realizadas de forma verbal. Além disto, devido à característica retrospectiva do estudo, baseado na análise de registros assistenciais, a subdocumentação dos dados pode ter resultado em um volume subestimado de intervenções realizadas no período.

Conclusão

A COVID-19 impôs desafios singulares aos diferentes sistemas de saúde em todo o mundo, seja devido à variação no quadro clínico dos pacientes acometidos ou às mudanças exigidas quanto às rotinas assistenciais. Pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva, necessitam do monitoramento contínuo de diferentes parâmetros clínicos e passam por frequentes alterações em suas farmacoterapias, aumentando a complexidade do cuidado prestado. A integração do farmacêutico à equipe multiprofissional, aumenta a abrangência de sua atuação em diferentes aspectos relacionados ao uso de medicamentos, otimiza o acompanhamento farmacoterapêutico e auxilia na identificação e prevenção de problemas relacionados aos medicamentos. Os dados obtidos, possibilitaram a avaliação de pontos que necessitam de maior atenção durante o acompanhamento farmacoterapêutico no cenário observado, podendo ser utilizados para orientar a formulação de ações voltadas à segurança do paciente e protocolos voltados ao uso de medicamentos.

Fonte de financiamento

Bolsa de residência do Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde com ênfase em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ.



Colaboradores

AFP concebeu o projeto. JGS e AFP realizaram a coleta, análise e interpretação dos dados. JGS e CAT elaboraram e revisaram o conteúdo do artigo. AFP e CAT realizaram a revisão crítica do conteúdo intelectual. Os autores se responsabilizam pelos dados publicados e garantem exatidão e integridade do artigo.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Organização Pan-americana da Saúde. Histórico da pandemia de COVID-19. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 25 Nov 2021.
2. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, et al. Severe COVID-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *MJ*. 2021; 372 (436). DOI:10.1136/bmj.n436.
3. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiol*. 2020; 15 (13): 1287- 1305. DOI:10.2217/fmb-2020-0110.
4. Hajjar LA, Costa IBSS, Rizk SI, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann. Intensive Care*. 2020;11(36). DOI: 10.1186/s13613-021-00820-w.
5. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clinical Microbiology And Infection*. 2020; 27 (1):47-54. DOI:10.1016/j.cmi.2020.10.017.
6. Huang C, Soleimani J, Herasevich S, et al. Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19: a scoping review. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(1):183-202. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.10.022.
7. Song Z, Hu Y, Zheng S, et al. Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2021;17(1):2027-2031. DOI:10.1016/j.sapharm.2020.03.027.
8. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução nº 675, de 31 de Outubro de 2019. Regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências; 2019. Diário Oficial da União, 21 Nov 2019. Seção 1. p. 186.
9. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Covid-19: 1000 casos notificados no HUCFF. Disponível em: <http://www.hucff.ufrj.br/noticias/destaque/1567-covid-19-1000-casos-notificados-no-hucff>. Acesso em: 13 Abr 2022.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 7, de 24 de Fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências; 2010. Diário Oficial da União, 25 Fev 2010. Seção 1. p. 48
11. Mabasa VH, Malyuk DL, Weatherby EM, et al. A Standardized, Structured Approach to Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS. *Can J Hosp Pharm*. 2021; 64 (5); 366-369. DOI: 10.4212/cjhp.v64i5.1073.
12. Vincent, JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med*. 2005; 33(6):1225-1229. DOI: 10.1097/01.ccm.0000165962.16682.46.
13. Aizenstein ML, Tomassi MH. Problemas relacionados a medicamentos, reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2011; 32 (2); 169-173.
14. Otero LMJ, Castaño RB, Pérez EM, et al. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo. *Farm. Hosp*. 2000; 32(1):38-52. DOI: 10.1016/S1130-6343(08)72808-3.
15. World Health Organization. ATC/DDD Index 2022. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 01 Mar 2022.
16. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Departamento de Farmácia. Recomendações para o Cuidado Farmacêutico ao Paciente Crítico com COVID-19. Disponível em: < https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/maio/11/RECOMENDACOES_PARA_O_CUIDADO_FARMA-CEUTICO.pdf> . Acesso em : 01 Jan 2022.
17. Lima IM, Vidigal SB, Lima NM, et al. Application of fasthug-maidens mnemonic and evaluation of its impact in pharmaceutical intervention in an adult intensive care unit. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2021;12(1):0566. DOI: 10.30968/rbss.2021.121.0566.
18. Perez M, Masse M, Deldicque A, et al. Analysis of clinical pharmacist interventions in the COVID-19 units of a French university hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 2022; 29(1):30-35. DOI:10.1136/ejhpharm-2020-002542.
19. Stafford GS, Pei-Fei L. Eye care in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic. *Br J Hosp Med*. 2020; 81(6):1-10. DOI: <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0228>.
20. Hearne BJ, Hearne EG, Montgomery H, et al. Eye care in the intensive care unit. *Journal of the Intensive Care Society*. 2018; 19 (4):345-350. DOI:10.1177/1751143718764529.
21. Werli-Alvarenga A, Ercole FF, Botoni FA, Oliveira JMM, et al. Lesões na córnea: incidência e fatores de risco em unidade de terapia intensiva. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2011;19 (5). DOI: 10.1590/S0104-11692011000500005.
22. Azfar MF, Khan MF, Alzeer AH. Protocolized eye care prevents corneal complications in ventilated patients in a medical intensive care unit. *Saudi J Anaesth*. 2013; 7 (1)::33-6. DOI: 10.4103/1658-354x.109805.
23. Mendes JJ, Silva MJ, Miguel LS, et al. Diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva. *Rev. bras. ter. intensiva*. 2019; 31 (1). DOI: 10.5935/0103-507X.20190002.
24. The BMJ. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.l6722.long>. Acesso em: 12 Jan 2022.
25. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Departamento



- de Farmácia. Recomendações para o Cuidado Farmacêutico ao Paciente Crítico com COVID-19. 2º ed. Disponível em: <https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2021/outubro/19/RECOMENDACOES_PARA_O_CUIDADO_FARMACEUTICO1910.pdf>. Acesso em: 12 Jan 2022.
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 3.259, de 26 de Agosto de 2020. Proibição- Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Manipulação, Propaganda da Ranitidina. Diário Oficial da União, 27 Ago 2020. Seção 1. p. 164.
27. Bionexo. Índice de Preços de Medicamentos para Hospitais (IPM-H). Disponível em: <https://pages.bionexo.com/relatoriofipe-ipm-h#rd-section-joq3m2lv>. Acesso em: 12 Jan 2022.
28. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Diretrizes Brasileira de Terapia Nutricional. BRASPEN J. 2018;33 (Supl 1):11. Disponível em: https://f9fcfebf-80c1-466a-835e-5c8f59fe2014.filesusr.com/ugd/a8daef_695255f33d114cd-fba48b437486232e7.pdf. Acesso em: 13 Jan 2022.
29. Campos LF, Barreto PA, Ceniccola GD, *et al.* BRASPEN J. 2021;36(1):122-126. DOI: 10.37111/braspenj.COVID2021.
30. Peng R, Li H, Yang L, *et al.* The efficacy and safety of prokinetics in critically ill adults receiving gastric feeding tubes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2021;16 (1). DOI: 10.1371/journal.pone.0245317.
31. Hay T, Bellomo R, Reznitzer T, *et al.* Constipation, diarrhea, and prophylactic laxative bowel regimens in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2019; 52:242-250. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.01.004.
32. Azevedo RP, Freitas FGR, Ferreira EM, *et al.* Daily laxative therapy reduces organ dysfunction in mechanically ventilated patients: a phase II randomized controlled trial. Critical Care. 2015; 19 (1). DOI: 10.1186/s13054-015-1047-x.
33. Sociedade Espanhola de Trombose e Hemostasia. Recomendações de Tromboprofilaxia e Tratamento Antitrombótico em pacientes com COVID-19. Disponível em: https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf. Acesso em: 17 Jan 2022.
34. Marietta M, Ageno W, Artoni A, *et al.* COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISIT). Blood Transfus. 2020;18(3):167-169. DOI: 10.2450/2020.0083-20.
35. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020; 75(23):2950-2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
36. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Uso de Anticoagulantes em Pacientes com COVID-19. Disponível em: http://download.hucff.ufrj.br/DIVULGACOES/2020/COVID_SITE/anticoagulantes%20Covid%20HUCFF.docx.pdf. Acesso em: 17 Jan 2022.
37. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT *et al.* Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. Critical Care. 2020; 24(1):559. DOI: 10.1186/s13054-020-03273-y.
38. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials Gov. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=anticoagulation&cond=COVID-19+AND+%22COVID-19%22&recrs=e&age_v=&age=1&age=2&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply. Acesso em: 17 Jan 2022.
39. Chandra A, Chakraborty U, Ghosh S, *et al.* Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. Postgrad Med J. 2021; 0:1–8. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-139923.
40. Kollias A, Kyriakoulis KG, Trontzas I, *et al.* High versus Standard Intensity of Thromboprophylaxis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021; 10(23):5549. DOI: 10.3390/jcm10235549.
41. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, *et al.* Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021;181(12):1612-1620. DOI:10.1001/jamainternmed.2021.6203.
42. Kollias A, Poulakou G, Dimakakos E, *et al.* Thromboprophylaxis in COVID-19: Early initiation might be as important as optimal dosing. Thromb. Res. 2021; 204: 134–135. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.06.004.
43. Pereira MN, Pimentel AF, Junior SC, *et al.* Profile of parenteral anticoagulant use in patients with COVID-19 in a university hospital in Rio de Janeiro. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. 2021;12(3):627. DOI: 10.30968/rbfhss.2021.123.0627.
44. Yang S, Hua M, Liu X, *et al.* Bacterial and fungal co-infections among COVID-19 patients in intensive care unit. Microbes and Infection. 2021;23(4-5):104806. DOI: 10.1016/j.micinf.2021.104806.
45. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, *et al.* Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021; 40(3):495-502. DOI: 10.1007/s10096-020-04142-w.
46. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar - CCIH. Disponível em: <http://www.hucff.ufrj.br/controle-de-infeccao-hospitalar>. Acesso em: 24 Fev 2022.
47. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Antibiótico B-lactâmicos em infusão contínua ou prolongada na pneumonia nosocomial e sepse grave. Disponível em: <http://www.hucff.ufrj.br/controle-de-infeccao-hospitalar/protocolos>. Acesso em: 25 Fev 2022.
48. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Departamento de Farmácia. Terapia Antimicrobiana Empírica na Síndrome Respiratória Aguda Grave: pelo Comitê de Infecção e Sepse da AMIB. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/marco/26/19_Terapia_antimicrobiana_empirica_na_sindrome_respiratoria_aguda_grave_pelo_Comite_de_Infeccao_e_Sepse_da_AMIB.pdf. Acesso em: 25 Fev 2022.
49. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016; 63(5):61-111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.



50. FIOCRUZ. Boletim do Observatório COVID-19- retrospectiva 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/documento/boletim-do-observatorio-covid-19-retrospectiva-2021>. Acesso em: 30 Jan 2022.
51. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH). Levantamento nacional sobre o abastecimento de medicamentos e produtos para a saúde durante o enfrentamento da pandemia pela COVID-19. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/inicial/wp-content/uploads/2020/06/OFICIO-037-Ministro-da-Saude-oficial2.pdf>. Acesso em: 19 Jan 2022.
52. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 348, de 17 de Março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. Diário Oficial da União, 18 Mar de 2020. Seção 1. p. 59.
53. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 415, de 26 de Agosto de 2020. Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. Diário Oficial da União, 27 Ago de 2020. Seção 1. p. 149.

