

Artigo Original

Open Access

Impacto potencial da COVID-19 no perfil de consumo de antibacterianos de reserva – AWaRe em unidade de terapia intensiva de um hospital público

Luana Kellen SILVA¹ , Amanda Fonseca MEDEIROS¹ , Ana Flávia FIGUEIRÓ-SOUZA² , Maria Auxiliadora MARTINS¹ , Caryne Margotto BERTOLLO² 

¹Hospital Risoleta Tolentino Neves, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil; ²Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil

Autor correspondente: Bertollo CM, carynemb@gmail.com

Submetido em: 28-12-2022 Reapresentado em: 25-05-2023 Aceito em: 25-05-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Avaliar a variação de consumo de antibacterianos (ATB), monitorados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), componentes do grupo reserva de acordo com a classificação *Access, Watch, Reserve* (AWaRe) da Organização Mundial da Saúde (OMS), em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de hospital público. **Método:** Estudo de utilização de medicamentos, do tipo quantitativo, com coleta retrospectiva dos dados, de novembro/2018 a outubro/2022. A Dose Diária Definida (DDD) por 1000 pacientes-dia foi utilizada na avaliação do consumo de daptomicina, linezolida parenteral, polimixinas B e E, tigeciclina e ceftazidima-avibactam. As DDDs foram calculadas utilizando-se a fórmula de DDD padrão da OMS. O período de análise foi dividido em três fases: pré-pandemia da COVID-19, fase aguda e pós-fase aguda da pandemia da COVID-19. Calculou-se a razão entre a soma das DDD mensais nos períodos avaliados.

Resultados: Na UTI do hospital de estudo houve aumento de consumo de daptomicina e tigeciclina na fase aguda, e de todos os ATB no pós-fase-aguda em relação à fase pré-pandemia. No pós-fase aguda, o consumo de daptomicina, linezolida e polimixina B aumentou em relação à fase aguda. O consumo de polimixina B, polimixina E e tigeciclina nas fases pós-aguda e aguda foi influenciado, também, por instabilidade no mercado farmacêutico. A partir da fase aguda da pandemia, a lista institucional de ATB padronizados passou a incluir polimixina E e ceftazidima-avibactam. **Conclusão:** Identificou-se por meio desse estudo, variações no consumo de ATB do grupo reserva as quais podem ter sido influenciadas pela pandemia da COVID-19. Esses dados podem fundamentar aprimoramentos do PGA local, a fim de preservar a efetividade desses medicamentos, que devem ser utilizados como última alternativa terapêutica.

Palavras-chaves: uso de medicamentos; COVID-19; farmacoepidemiologia; gestão de antimicrobianos; uso excessivo de medicamentos prescritos.

Potential impact of COVID-19 on the consumption profile of reserve antibacterials - AWaRe in an intensive care unit of a public hospital

Abstract

Objective: To evaluate the variation in consumption of antibacterials (ATB), listed by the National Health Surveillance Agency, components of the reserve group according to the *Access, Watch, Reserve* (AWaRe) classification of the World Health Organization (WHO), in an Intensive Care Unit (ICU) of a public hospital. **Method:** This is a quantitative drug utilization study, with retrospective data collection from November/2018 to October/2022. As recommended by the WHO Study Group on Drug Utilization, the Daily Defined Dose (DDD) per 1000 patient-days was used to evaluate the consumption of daptomycin, parenteral linezolid, polymyxin B and E, tigecycline and ceftazidime-avibactam. The DDD were calculated using the WHO standard DDD formula. The analysis period was divided into three phases: pre-pandemic of the COVID-19, acute phase and post-acute phase of the COVID-19 pandemic. The sum of monthly DDD was compared between the three phases. **Results:** In the ICU of the study hospital, there was an increased consumption of daptomycin and tigecycline during the acute phase, and of all the six ATB during the post-acute phase in comparison to the pre-pandemic period. During the post-acute phase, the consumption of daptomycin, linezolid and polymyxin B was higher than the acute phase. The consumption of polymyxin B, polymyxin E and tigecycline was influenced by market instability. The institutional formulary was changed from the acute phase of the pandemic with incorporation of polymyxin E and ceftazidime-avibactam. **Conclusion:** This study identified variations in the consumption of ATB in the reserve group, which may have been influenced by the COVID-19 pandemic. These data can promote the basis for improvements in local ASP to preserve the effectiveness of these drugs, which should be used as the last therapeutic alternative.

Key words: drug utilization; COVID-19; pharmacoepidemiology; antimicrobial stewardship; prescription drug overuse.



Introdução

Durante o século XX, as melhorias das condições de higiene, a imunização vacinal e o uso de antimicrobianos (ATM) em escala global contribuíram para a redução da mortalidade por doenças infecciosas. Entretanto, o uso excessivo e inadequado dos ATM promove pressão seletiva e o desenvolvimento de resistência microbiana a medicamentos (RMM), uma ameaça sanitária global crescente e urgente¹.

A RMM é a capacidade de um microrganismo resistir à ação de um ATM e deve ser abordada na saúde humana, na produção animal, agrícola e no meio ambiente¹. A fim de auxiliar serviços de saúde de todo o mundo a promover o uso criterioso de antibacterianos (ATB), a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um Plano de Ação para combater a RMM e desenvolveu a classificação AWaRe - *access, watch, reserve*, na qual os ATB são categorizados em três grupos - acesso, alerta e reserva. A classificação AWaRe leva em consideração, principalmente, o potencial do ATB de induzir RMM².

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) vem promovendo iniciativas para conter a RMM e aumentar a segurança do paciente nos serviços de saúde³. Nas unidades de terapia intensiva (UTI), a complexidade dos cuidados prestados e a frequência elevada de procedimentos invasivos aumentam o risco de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS)⁴. Ademais, fatores prevalentes em UTI - internações hospitalares prolongadas e colonização por microrganismos resistentes a múltiplos medicamentos (MDR, do inglês *multidrug-resistant*) - têm sido apontados como causas preditivas da ocorrência de IRAS⁵. No Brasil, desde 2016, os hospitais que possuem leitos de UTI devem monitorar e informar a Anvisa o consumo, em dose diária definida (DDD), de determinados ATM³.

A DDD é uma unidade de medida baseada na dose média diária de manutenção do fármaco para um paciente adulto, expressa em gramas, considerando-se a principal indicação terapêutica daquele medicamento. A OMS recomenda o uso da DDD como unidade de medida nos estudos de utilização de medicamentos com o objetivo de facilitar a apresentação e a comparação de dados de consumo a nível internacional, nacional e regional⁶. Além disso, a DDD é um indicador exigido pela ANVISA na avaliação de consumo mensal de antimicrobianos em hospitais que possuem leitos de UTI adulto. Esse dado é monitorado regularmente como um indicador de gestão de risco que compõe a Avaliação Nacional das Práticas de Segurança do Paciente em Serviços com UTI³.

Em 11 de março de 2020, a disseminação da doença COVID-19 foi caracterizada como pandemia pela OMS. O desconhecimento inicial, superlotação dos serviços de saúde, falta de protocolos terapêuticos iniciais, prolongamento das internações, elevadas taxas de internação em UTI e prescrição excessiva de ATM para profilaxia de coinfeção bacteriana, podem estar relacionados com um aumento no consumo de ATB, com destaque para os de amplo espectro, contribuindo para o agravamento da RMM⁷⁻⁹. Estudos apontam taxa de incidência de infecção secundária bem inferior à taxa de uso de ATB na assistência hospitalar durante essa pandemia, indicando um provável mau uso desses medicamentos⁷⁻¹⁰.

Fundamentado na importância de desacelerar a RMM, e as vertentes positivas do uso da classificação AWaRe como suporte, o presente estudo tem por objetivo avaliar a tendência de consumo de ATB monitorados pela Anvisa em UTI adulto, de hospital público, em três períodos - pré-pandemia da COVID-19, fase aguda e pós fase aguda - da pandemia da COVID-19 por meio da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD).

Métodos

Trata-se de um estudo de utilização de medicamentos, do tipo quantitativo, com coleta retrospectiva dos dados, contemplando o período de novembro de 2018 a outubro de 2022. Essa série histórica foi dividida em três fases: pré-pandemia da COVID-19 (novembro/2018 a fevereiro/2020), fase aguda da pandemia da COVID-19 (março/2020 a junho/2021) e pós-fase aguda da pandemia da COVID-19 (julho/2021 a outubro/2022).

Definiu-se o mês de março/2020 como início da fase aguda da pandemia devido à declaração da pandemia da COVID-19 pela OMS¹¹. Para a definição do início da pós-fase aguda, levou-se em consideração um estudo que caracterizou cinco fases da pandemia da COVID-19 no Brasil¹², no qual os autores relacionaram quatro indicadores de transmissão publicados no MonitoraCOVID-19 - número de casos, óbitos, positividade dos testes RT-PCR e vacinação. O mês de julho/2021, definido como início da fase quatro da pandemia¹², foi considerado o início da pós-fase aguda da pandemia no presente estudo.

O local de pesquisa é um hospital de ensino, público, filantrópico, sem regulação de demanda por perfil, com funcionamento 24 horas, diariamente. Situa-se em Belo Horizonte, Minas Gerais, sendo referência para mais de 1,5 milhão de pessoas, incluindo a capital e cidades adjacentes. Conta com 392 leitos, sendo 31 leitos de UTI e 12 leitos de unidade de cuidados semi-intensivos, onde são realizadas, em média, 240 internações/mês. Conta com uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) que é responsável pela elaboração/manutenção do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (PGA) desse hospital. Trata-se de uma instituição referência para emergências clínicas e cirúrgicas, traumatológicas e não traumatológicas, além do atendimento a gestantes de alto, médio e risco habitual. Tem, também, como missão aliar as atividades assistenciais às boas práticas de ensino, pesquisa e extensão¹³.

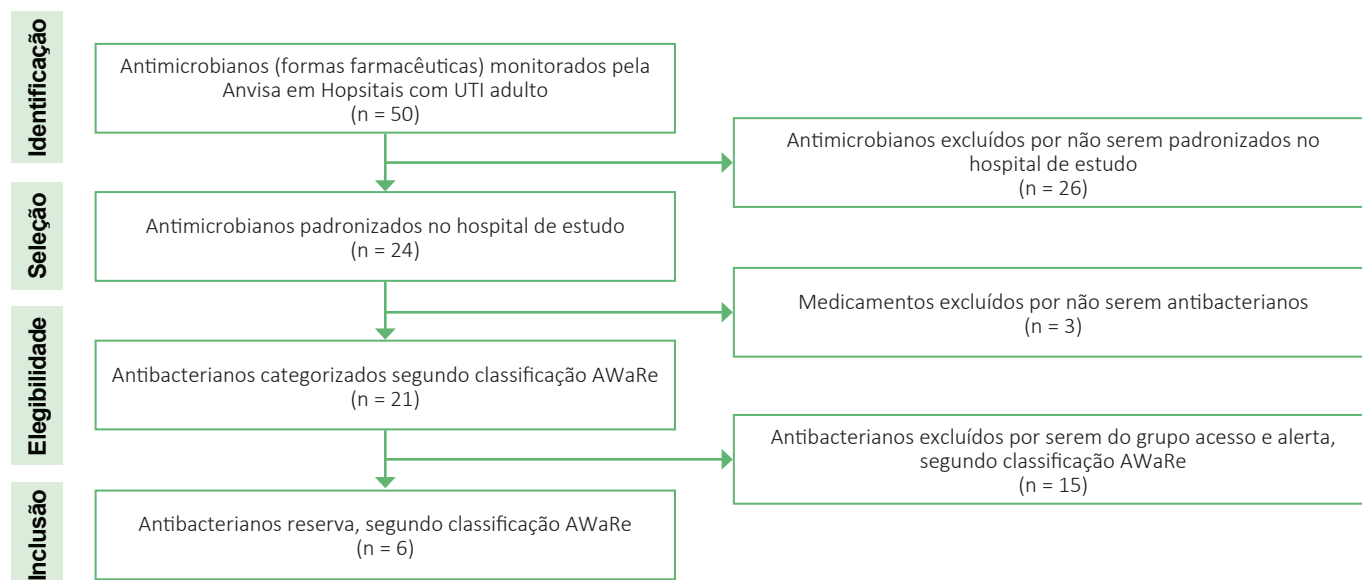
Foi avaliado o perfil de consumo dos ATB pertencentes à Lista de Medicamentos Prioritários em UTI adulto brasileiras monitorados pela Anvisa³, componentes do grupo reserva de acordo com a classificação AWaRe da OMS². Portanto, totalizou-se uma amostra com seis medicamentos: daptomicina, linezolida parenteral, polimixina B, tigeciclina, ceftazidima-avibactam e polimixina E, sendo que os dois últimos foram padronizados na instituição de estudo durante fase aguda da pandemia da COVID-19 (Figura 1).

O consumo desses medicamentos foi quantificado por meio do cálculo mensal da DDD/1000 pacientes-dia de cada ATB, na UTI adulto desse hospital. Para a realização do cálculo, foi utilizada a fórmula de DDD padrão da OMS ($DDD = [(A/B)/P] \times 1000$; A: consumo total do ATB no mês considerado; B: dose diária padrão do ATB definido pela OMS; P: número de pacientes-dia no mês considerado)⁶.

Para a realização do cálculo da DDD/1000 pacientes-dia foram emitidos relatórios de consumo dos ATB selecionados, na UTI do hospital de estudo - novembro de 2018 a 03 de outubro de 2021 pelo software de gestão hospitalar MV2000[®] e, de 04 de outubro de 2021 a outubro de 2022 pelo software MVsoul[®]. Os valores mensais de pacientes-dia foram obtidos via banco de dados fornecidos pela equipe de tecnologia da informação do hospital de estudo. A comparação do consumo dos ATB foi feita entre os períodos do estudo - fases pré-pandemia, fase aguda, pós-fase aguda. Calculou-se a razão entre as somas das DDD mensais na fase aguda e na fase pré-pandemia, na pós-fase aguda e na fase pré-pandemia, na pós-fase aguda e na fase aguda da pandemia.



Figura 1. Fluxograma de seleção dos antibacterianos avaliados no estudo.



O presente estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes da *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology for antimicrobial stewardship* - (STROBE-AMS)¹⁴ e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 54060321.8.0000.5149, no qual foi dispensando o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Dentre os seis ATB selecionados para avaliação no presente estudo, daptomicina, linezolida parenteral, tigeciclina e polimixina B eram padronizados nesta instituição no período pré-pandemia da COVID-19. No período pós-fase aguda da pandemia da COVID-19, os seis ATB avaliados no estudo eram padronizados nesta instituição. Para todos os ATB, observou-se grande variabilidade nas DDD/1000 pacientes-dia ao longo dos meses estudados. Porém, de forma geral, são verificados valores de DDD mais altos nas fases aguda e pós-fase aguda da pandemia em relação ao período pré-pandemia (Figura 2).

Na UTI do hospital, houve aumento do consumo de daptomicina e tigeciclina na fase aguda em relação à fase pré-pandemia, com razões de 1,36 e 4,16, respectivamente. Durante o período pós-fase aguda da pandemia, o consumo de todos os ATB avaliados foi maior

que aquele registrado na fase pré-pandemia. Na comparação dos consumos dos ATB no período pós-fase aguda em relação à fase aguda da pandemia, verificou-se aumento para daptomicina (1,43), linezolida (4,37) e polimixina B (1,29) (Tabela 1).

Na fase aguda, foi verificada redução de consumo de polimixina B e linezolida parenteral em relação à fase pré-pandemia (Tabela 1), sendo que linezolida não foi consumida nos meses de abril/2020 a novembro/2020 (Figura 2). O consumo de polimixina B apresentou variabilidade durante a fase aguda da pandemia, atingindo os menores valores de DDD nos meses de novembro/2020 (0,00), fevereiro/2021 (5,90) e junho/2021 (7,94) (Figura 2). Observou-se, também, que o consumo de polimixina E e tigeciclina na UTI do hospital foi menor no pós-fase aguda em relação à fase aguda da pandemia (razões de 0,74 e 0,81, respectivamente) (Tabela 1). Ademais, não houve consumo de tigeciclina nos quatro últimos meses avaliados no pós-fase aguda (Figura 2).

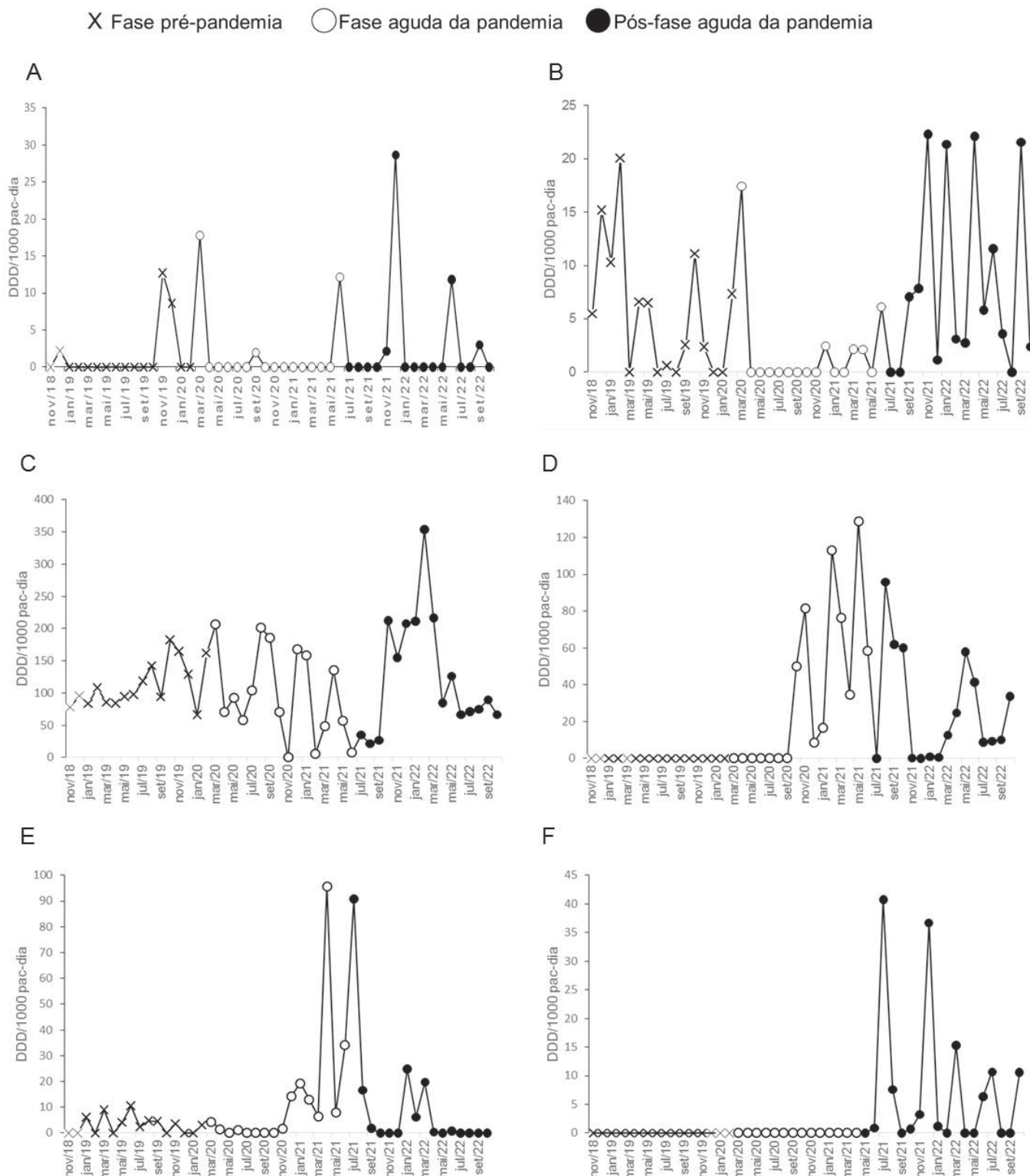
A padronização da polimixina E ocorreu em outubro/2020, durante a fase aguda da pandemia. Dessa forma, a comparação com a fase pré-pandemia não foi realizada. O ATB ceftazidima-avibactam foi padronizado no mês de junho de 2021 (Figura 2), último mês do período definido como fase aguda da pandemia, não sendo possível comparar o consumo desse medicamento entre as fases (Tabela 1).

Tabela 1. Evolução do consumo dos antibacterianos pertencentes à Lista de Medicamentos Prioritários em unidades de terapia intensiva adulto brasileiras monitorados pela Anvisa, componentes do grupo reserva de acordo com a classificação AWARe da Organização Mundial de Saúde. Belo Horizonte, 2022.

ATB	DDD/1000 pacientes-dia no período			Razão do consumo entre as fases		
	Fase pré-pandemia	Fase aguda	Pós-fase aguda	Aguda / Pré-pandemia	Pós-aguda / Pré-pandemia	Pós-aguda / Aguda
Daptomicina	24	32	46	1,36	1,94	1,43
Linezolida	88	30	133	0,34	1,50	4,37
Polimixina B	1787	1572	2020	0,88	1,13	1,29
Polimixina E	0 ^a	568	418	- ^c	- ^c	0,74
Tigeciclina	48	200	161	4,16	3,36	0,81
Ceftazidima- avibactam	0 ^a	1 ^b	133	- ^c	- ^c	- ^c

ATB: antibacteriano; DDD: dose diária definida. ^amedicamento não padronizado no período; ^bmedicamento padronizado no último mês do período; ^ccomparação não realizada devido à ausência de consumo em um período.

Figura 2. Evolução do consumo dos antibacterianos (A) daptomicina, (B) linezolid parenteral, (C) polimixina B, (D) polimixina E, (E) tigeciclina, (F) ceftazidima + avibactam na UTI do hospital de estudo nas fases (x) pré-pandemia, (O) aguda e (●) pós-fase aguda da pandemia COVID-19, expresso em DDD / 1000 pacientes-dia / mês. UTI: Unidade de Terapia Intensiva; DDD: dose diária definida. Belo Horizonte, 2022.



Discussão

No presente estudo foi possível descrever as mudanças no consumo de ATB do grupo reserva segundo classificação AWARe, monitorados pela ANVISA, na UTI adulto de um hospital público de ensino ao longo das fases pré-pandemia, aguda e pós-fase aguda da pandemia da COVID-19. Também foram observadas mudanças na lista de ATB padronizados na instituição. Estas foram necessárias para adequar as demandas de tratamento à disponibilidade de medicamentos no mercado farmacêutico ao longo do período estudado e a ocorrência de infecções por microrganismos resistentes às opções disponíveis no hospital.

As avaliações do consumo de certos ATM, que devem ser monitorados em hospitais com UTI adulto conforme determinação da Anvisa, são parte da estratégia nacional para promover a segurança do paciente e conter a disseminação da RMM. O monitoramento é realizado por meio do cálculo da DDD, objetivando correlacionar o consumo de ATM com os microrganismos que são isolados nas UTI brasileiras. Dessa forma, é possível traçar metas adaptadas à realidade nacional para conter a RMM³. A essa estratégia se soma a adoção da classificação AWARe na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) em 2022¹⁵. Essa classificação pode auxiliar os PGA a promoverem a redução do consumo de ATB dos grupos reserva e alerta e aumentar o consumo e a disponibilidade dos ATB do grupo acesso².

Entre os ATB do grupo reserva cujos consumos são monitorados pela Anvisa, as polimixinas B e E são frequentemente indicadas no tratamento de infecções graves por bactérias Gram-negativas resistentes. Esses fármacos têm estruturas químicas, mecanismos de ação, padrões de resistência e espectros de ação semelhantes, mas existem diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Como implicações clínicas dessas diferenças, tem-se a inferioridade da polimixina E em atingir, de forma relativamente rápida e previsível, a concentração plasmática desejada, a necessidade de ajuste de dose pela função renal, maior variabilidade interindividual na farmacocinética e maior nefrotoxicidade. Tais fatores corroboram para o uso preferencial da polimixina B em infecções invasivas por microrganismos Gram-negativos, com exceção de infecções do trato urinário inferior, dada a depuração renal do pró-fármaco da polimixina E que então se converte na forma ativa, colistina, no trato urinário¹⁶.

No período pré-pandemia, somente a polimixina B era padronizada na instituição de estudo, sendo observado consumo crescente desse medicamento na UTI dessa instituição. Essa tendência foi observada nas UTI adulto do estado de Minas Gerais e do Brasil como um todo, no período de 2019-2020¹⁷, o que pode sugerir aumento da RMM nos serviços de saúde nacionais, resultando em necessidade de ampliação do espectro da terapia antibacteriana. Durante a fase aguda da pandemia, houve dificuldade de aquisição de polimixina B no mercado brasileiro¹⁸⁻¹⁹. Tal fato pode justificar a redução de consumo desse medicamento observada na UTI desse hospital em relação à fase pré-pandemia. Frente à demanda de consumo e um mercado farmacêutico bastante instável, em outubro/2020 a polimixina E foi padronizada como alternativa terapêutica à polimixina B, passando a compor o arsenal terapêutico institucional.

No período pós-fase aguda da pandemia da COVID-19, a normalização do estoque de polimixina B pode ter contribuído para o aumento de seu consumo na UTI do hospital e a redução do consumo de polimixina E. Porém, a partir de abril/2022, a CCIH

da instituição, em conjunto com o serviço de farmácia, restringiu o consumo da polimixina B, a qual passou a ser dispensada apenas para pacientes com disfunções renais, mediante avaliação farmacêutica prévia, visando priorizar o consumo de polimixina E. Esse plano de ação objetivou evitar desperdícios, visto que a polimixina E apresentava estoque na instituição e encerramento da validade mais próxima que aquele da polimixina B²⁰.

A variação da disponibilidade de polimixinas pode ter influenciado, também, o consumo de tigeciclina, um ATB de amplo espectro, com cobertura de microrganismos Gram-positivos e negativos²¹. No período pré-pandemia, na UTI dessa instituição, o consumo de tigeciclina era irregular, não havendo consumo em vários meses durante o período investigado, e inferior àquele observado na fase aguda. De forma semelhante, em todo o Brasil, o consumo de tigeciclina em UTI adulto foi baixo no período de 2018-2020¹⁷, provavelmente pela sua indicação restrita, dado o aumento do risco de mortalidade associado ao seu uso e papel estratégico no tratamento de infecções por MDR²¹, categorizando-o como ATB reserva². Na instituição onde foi realizado o estudo, esse baixo consumo pode ser explicado, também, pela dispensação restrita desse medicamento, apenas como farmacoterapia guiada por cultura.

Porém, durante a fase aguda da pandemia, com o desabastecimento de polimixinas, essa restrição foi parcialmente suspensa. Observou-se, então, aumento de consumo de tigeciclina na UTI do hospital. Tal mudança no protocolo institucional se deu pela necessidade de uso da tigeciclina como terapia empírica para cobertura de infecção por *Acinetobacter baumannii*, cuja frequência aumentou na instituição em 2021 em comparação ao registrado nos anos 2019 e 2020²². Essa estratégia de uso de tigeciclina como alternativa às polimixinas também foi implementada em um hospital universitário da Coreia do Sul²³. Outro fator que pode ter contribuído para o aumento de consumo é a recomendação de utilização de doses elevadas de tigeciclina como monoterapia para tratamento de infecções por *A. baumannii*²⁴. Ademais, foi observado aumento importante da incidência de infecções por *A. baumannii*, resistente e não resistente às polimixinas, durante a pandemia da COVID-19²⁵.

Como reflexo do restabelecimento dos estoques das polimixinas, no período pós-fase aguda da pandemia, na UTI do hospital da instituição de estudo houve redução do consumo de tigeciclina em relação ao observado na fase aguda. Isso se dá porque as polimixinas são preferíveis no manejo de infecções por *A. baumannii*, quando comparadas à tigeciclina²⁴. Durante o período pós-fase aguda, o consumo de tigeciclina permaneceu acima do consumo observado na fase pré-pandemia. O aumento do consumo dos ATB em geral foi observado em todo o mundo e diferentes instituições têm reiterado a importância de se conhecer o impacto da pandemia sobre o uso desses medicamentos⁷⁻¹⁰. A tigeciclina não foi consumida na UTI da instituição nos meses finais do período avaliado nesse estudo, o que pode refletir, também, o impacto das atividades institucionais de gerenciamento do uso de ATB.

De forma geral, o aumento do risco de ocorrência de IRAS na UTI do hospital²² teve impacto importante no consumo de ATB no período avaliado. Em junho/2021, a ceftazidima-avibactam foi padronizada na instituição diante de um surto de *Serratia marcescens* extensivamente resistente ao arsenal terapêutico padronizado até então nessa instituição. Esse surto pode estar associado às altas taxas de ocupação de leitos de UTI e uso de ventiladores mecânicos, consequentes da pandemia da COVID-19. Durante os anos 2020 e 2021, foi observado aumento da densidade de incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica no hospital em estudo²². E pacientes gravemente imunocomprometidos ou enfermos estão mais susceptíveis à

infecção por *S. marcescens*²⁶. A ceftazidima-avibactam é indicada no tratamento de infecções complicadas do trato urinário, intra-abdominais e pneumonias adquiridas em hospitais associadas ou não à ventilação mecânica, causadas por bactérias Gram-negativas MDR ou *extensively drug-resistant* (XDR)²⁷.

Como a ceftazidima-avibactam foi padronizada no último mês da fase aguda da pandemia, não foi possível estabelecer comparações do consumo deste medicamento entre os períodos. Durante o período pós-fase aguda da pandemia, na UTI desse hospital houve tendência de redução de consumo de ceftazidima-avibactam, o que pode estar relacionado à diminuição das taxas de ocupação de leitos de UTI para pacientes com COVID-19, verificando-se a efetividade da vacinação na redução dos casos graves¹⁹ e controle do surto de *S. marcescens* no local de estudo. Ainda que as medidas de controle de infecção hospitalar sejam importantes para o controle de surtos, o perfil da instituição, do microorganismo envolvido, e possíveis meios de transmissão devem guiar a elaboração de medidas de controle específicas²⁸.

No que se refere ao tratamento das infecções por bactérias Gram-positivas multirresistentes, na instituição de estudo os ATB de reserva disponíveis são a daptomicina e a linezolida parenteral. A linezolida é um fármaco bacteriostático, com cobertura de microrganismos Gram-positivos, indicado e aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de infecções de pele e pneumonias, incluindo casos com bacteremia, por *Enterococcus faecium* e *E. faecalis* *Vancomycin-resistant* (VRE) e resistente a beta-lactâmicos²⁹. Por sua vez, a daptomicina é bactericida, também com cobertura para microrganismos Gram-positivos, indicado para o tratamento de infecções complicadas de pele e sua estrutura, bacteremia e endocardite do lado direito causadas por *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) e *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)³⁰. Ademais, na instituição de estudo, linezolida e daptomicina são indicadas para o tratamento de infecções por VRE e MRSA em pacientes alérgicos aos glicopeptídeos, como vancomicina e teicoplanina, pacientes com disfunção renal ou leucopênicos.

O consumo de daptomicina e de linezolida aumentou nas UTI adulto do Distrito Federal, no período de 2019-2020¹⁷ e em um estudo observacional retrospectivo multicêntrico realizado em hospitais suíços, no período 2009-2019³¹, podendo estar relacionado com um aumento das taxas de infecções por MRSA³². A pandemia da COVID-19 teve impactos variados sobre a incidência de infecções por MRSA e VRE³³⁻³⁵. Enquanto alguns estudos indicaram aumento da incidência de MRSA³⁴ ou VRE³⁵, outros relataram redução das infecções por VRE³³⁻³⁴. Durante a fase aguda da pandemia, na UTI do hospital em estudo, houve redução de consumo de linezolida parenteral e aumento do consumo de daptomicina. Por sua vez, no período pós-fase aguda da pandemia, houve aumento do consumo de linezolida parenteral e de daptomicina em relação aos consumos registrados nas fases pré e aguda da pandemia. Os dados sugerem que a pandemia da COVID-19 influenciou o consumo desses ATB, categorizados como reserva, mas não é possível estabelecer uma relação clara com mudanças no perfil de RMM entre os agentes etiológicos que circulam na UTI adulto da instituição. Uma vez que os ATB do grupo reserva são usados como último recurso no tratamento de infecções multirresistentes, seu uso criterioso deve ser sempre realizado a fim de preservar essas importantes alternativas terapêuticas.

No presente estudo, a DDD foi utilizada como medida do consumo de ATB. Essa unidade é recomendada pelo Grupo de Estudos de Utilização de Medicamentos da OMS. Com esta medida obtém-se

uma estimativa aproximada, ajustada pela taxa de ocupação de leitos, e é possível avaliar as tendências no consumo de medicamentos. Porém, a DDD não necessariamente reflete o consumo real de medicamentos tendo como limitações intrínsecas definição de doses de manutenção média diárias, para a principal indicação de cada medicamento, em adultos, considerando um curso de tratamento superior a sete dias. Antibacterianos que têm suas doses terapêuticas individuais baseadas no tipo e gravidade da infecção, peso, idade, ajuste pela função renal e dose inicial mais elevada que a dose de manutenção podem diferir da DDD padrão da OMS⁶.

Uma limitação do estudo é sua natureza observacional de centro-único, impedindo a generalização dos dados. Como ponto forte, o presente estudo apresenta estratégias adotadas frente às fragilidades na assistência farmacêutica local impostas pela pandemia da COVID-19. Outro ponto relevante foi a avaliação do consumo de um ATB reserva – polimixina B, o qual é parte da farmacoterapia antibacteriana empírica da instituição. Como perspectiva futura, tem-se a necessidade de correlacionar as tendências de consumo com os microrganismos causadores das infecções, a fim de confirmar algumas hipóteses apresentadas, como aumento de RMM, variação local de infecções por MRSA e VRE. A caracterização clínica dos pacientes como função renal, histórico de reações adversas também são importantes para a confirmação de algumas hipóteses.

Conclusão

O consumo dos ATB avaliados no estudo variou entre os períodos apresentados. Essa variação não seguiu um padrão, impossibilitando generalizar a pandemia da COVID-19 como um determinante para o aumento de consumo desses ATB. Fatores como perfil de microrganismos mais incidentes no serviço de saúde, surtos infecciosos e disponibilidade dos medicamentos também impactaram no consumo de alguns desses ATB. A avaliação da evolução do consumo de ATB, considerando a classificação AWARe, além de auxiliar nas atividades do PGA desenvolvidas na instituição do estudo, apresenta dados relevantes que podem contribuir para fortalecer estratégias nacionais que visam a conter a disseminação de RMM e promover a segurança do paciente nos serviços de saúde.

Fontes de financiamento:

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores:

LKOS, AFM, CMB e MAPM participaram da concepção do projeto, análise e interpretação dos dados, realizaram a redação e revisão crítica do artigo. AFS participou da revisão crítica do conteúdo. Todos os envolvidos aprovam a versão final submetida para publicação.

Agradecimentos:

Ao Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN) pela anuência para realização do estudo nas dependências da referida unidade de saúde; à Universidade Federal de Minas Gerais; à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG); ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).



Conflito de interesses:

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

Referências

1. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Resistência Antimicrobiana. 2020. Available in: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Accessed in: 29 abr., 2022.
2. World Health Organization (WHO). WHO Access, Watch, Reserve (AWARe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Available in: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. Accessed in: 10th Jul 2022.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Orientações para Preenchimento da Avaliação das Práticas de Segurança do Paciente – Serviços de Saúde com UTI- 2022.
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. 2019. Available in: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-report-2019.pdf> Accessed in: 19 May 2023.
5. Oliveira AC, Paula AO, Iquiapaza RA, *et al.* Infecções relacionadas à assistência em saúde e gravidade clínica em uma unidade de terapia intensiva. *Rev Gaúcha Enferm.* 2012;33:89-96. DOI:10.1590/S1983-14472012000300012.
6. World Health Organization (WHO). Defined Daily Dose (DDD). Available in: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>. Accessed in: 09 Sep 2022.
7. Grau S, Echeverria-Esnal D, Gómez-Zorrilla S, *et al.* Evolution of antimicrobial consumption during the first wave of COVID-19 pandemic. *Antibiotics.* 2021; 10:132. DOI: 10.3390/antibiotics10020132.
8. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, *et al.* Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18:409-410. DOI:10.1038/s41579-020-0395-y.
9. Prasad P, Poles J, Zacharioudakis L, *et al.* Coinfections and antimicrobial use in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) across a single healthcare system in New York City: A retrospective cohort study. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2022;2:E78. DOI:10.1017/ash.2022.51
10. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A Resistência aos antimicrobianos, acelerada pela pandemia de COVID-19. 2021. Available in: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55936/OPASCDEAMRCOVID19220006_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=De%20fato%2C%20foi%20relatado%20um,para%20v%C3%A1rias%20infec%C3%A7%C3%B5es%20bacterianas%20diferentes. Accessed in: 15th Oct 2022.
11. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Histórico da pandemia de COVID-19. Available in: <https://www.paho.org/pt/COVID19/historico-da-pandemia-COVID-19>. Accessed in: 08 Jun 2022.
12. Barcellos C, Xavier DR. As diferentes fases, os seus impactos e os desafios da pandemia de COVID-19 no Brasil. *RECIIS.* 2022;16:221–226. DOI: 10.29397/reciis.v16i2.3349.
13. Hospital Risoleta Tolentino Neves. Risoleta Institucional. Available in: <https://www.hrtn.fundep.ufmg.br/institucional/>. Accessed in: 08 Jun 2022.
14. Tacconelli E, Cataldo MA, Paul M, *et al.* STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship. *BMJ Open.* 2016;6:e010134. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010134.
15. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. 2022.
16. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, *et al.* International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins. *Pharmacotherapy.* 2019;39:10–39. DOI: 10.1002/phar.2209.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº 24 - avaliação dos indicadores nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e resistência microbiana (RM). 2020. Available in: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJlIjoiNGUxYWVjOGUtODBmYy00MzJkLWE1MDEtNWVlYTNmN2Y0ODdhliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWmzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>. Accessed in: 08 Oct 2022.
18. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFh). Levantamento nacional sobre o abastecimento de medicamentos e produtos para a saúde durante o enfrentamento da pandemia pela COVID-19. Available in: <http://www.sbrafh.org.br/inicial/wp-content/uploads/2020/06/OFICIO-037-Ministro-da-Saude-oficial2.pdf>. Accessed in: 08 Oct 2022.
19. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP). Desabastecimento de medicamentos prioritários à assistência ao paciente crítico. 2021. Available in: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2021/06/28abril2021.pdf>. Accessed in: 02nd Nov 2022.
20. Rio Grande do Sul. Lei nº 15.880 de 29 de julho de 2022. Dispõe sobre o fluxo de empréstimo, permuta e doação de medicamentos e fórmulas nutricionais entre estado, municípios e estabelecimentos de saúde no âmbito do estado do Rio Grande do Sul e dá outras providências. 2022.
21. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: An update. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2013;75:331–336. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.004.
22. Fonseca MA, Bertollo CM, Reis AMM, *et al.* Building an antimicrobial stewardship program: A narrative of six years under the Donabedian perspective. *Front Pharmacol.* 2023;21:1074389. DOI: 10.3389/fphar.2023.1074389.
23. Kwon SH, Ahn HL, Han OY, *et al.* Efficacy and safety profile comparison of colistin and tigecycline on the extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Biol Pharm Bull.* 2014;37:340–346. DOI: 10.1248/bpb.b13-00109.
24. Bartal C, Rolston KVI, Neshor L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: colonization, infection and current treatment options. *Infect Dis Ther.* 2022;11:683–694. DOI: 10.1007/s40121-022-00597-w.



25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 05/2021: orientações para prevenção e controle da disseminação de microrganismos multirresistentes em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. 2021.
26. Cristina ML, Sartini M, Spagnolo AM. *Serratia marcescens* Infections in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:610. DOI: 10.3390/ijerph16040610.
27. Wang Y, Wang J, Wang R, *et al.* Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:18-27. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.12.009.
28. Redondo-Bravo L, Gutiérrez-González E, Juan-Sanz IS, *et al.* *Serratia marcescens* outbreak in a neonatology unit of a Spanish tertiary hospital: risk factors and control measures. *Am J Infect Control.* 2019;47:271-279. DOI: 10.1016/j.ajic.2018.08.026
29. O'Driscoll T, Crank C. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist.* 2015;8:217-223. DOI: 10.2147/IDR.S54125.
30. Taylor SD, Palme M. The action mechanism of daptomycin. *Bioorg Med Chem.* 2016;24:6253-6268. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.05.052.
31. Renggli L, Gasser M, Plüss-Suard C, *et al.* Consumption of anti-medicillin-resistant *Staphylococcus aureus* antibiotics in swiss hospitals is associated with antibiotic stewardship measures. *J Hosp Infect.* 2021;117:165-171. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.08.019.
32. Colaneri M, Di Carlo D, Amatu A, *et al.* Ventilator-associated pneumonia due to MRSA vs. MSSA: What should guide empiric therapy? *Antibiotics.* 2022;11:851. DOI: 10.3390/antibiotics11070851.
33. Fukushige M, Syue LS, Morikawa K, *et al.* Trend in healthcare-associated infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus* at a hospital in the era of COVID-19: more than hand hygiene is needed. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022;55:1211-1218. DOI: 10.1016/j.jmii.2022.08.003.
34. Polly M, Almeida BL, Lennon RP, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control.* 2022;50:32-38. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.09.018.
35. Parriott A, Kazerouni NN, Epton E. Comparing Hospital Healthcare-Associated Infection Incidence During Pre-COVID-19 Pandemic and Pandemic Eras. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2021;1:45-46. DOI: 10.1017/ash.2021.84.