



Consumo de antimicrobianos na primeira onda da COVID-19 em um hospital de alta complexidade do estado do Amazonas

Consumption of antimicrobials in the first wave of COVID-19 in a high-complexity hospital in the state of Amazonas

Consumo de antimicrobianos en la primera ola de COVID-19 en un hospital de alta complejidad del Estado de Amazonas

Mírian Brasil Magalhães de Oliveira¹, Liliane Rosa Alves Manaças², Rebeqa Caribé Badin².

RESUMO

Objetivo: Identificar e quantificar o consumo de antimicrobianos em um hospital público de alta complexidade na primeira onda da COVID-19. **Métodos:** Estudo descritivo, transversal e retrospectivo realizado em um hospital de alta complexidade. Foram avaliados dois períodos: pré-pandemia e a primeira onda da pandemia. O consumo dos antimicrobianos foi expresso em Dose Diária Definida (DDD) por 1000 pacientes/dia. Utilizou-se a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) /DDD da Organização Mundial de Saúde. **Resultados:** Durante o período de pré-pandemia a taxa mensal média de admissão hospitalar foi de 283 admissões, em contrapartida, na primeira onda da COVID-19, essa média reduziu para 138 admissões. Na primeira onda da COVID-19, o antimicrobiano mais utilizado foi a ceftriaxona, seguido por piperacilina + tazobactam, cefepime, meropenem e vancomicina. Na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) houve um acréscimo considerável no consumo de cefalosporinas de quarta e terceira geração, carbapenêmicos e penicilinas de amplo espectro. **Conclusão:** De acordos com os nossos achados, percebemos que ocorreu um aumento generalizados de alguns antimicrobianos, o que pode ser um fator agravante para a resistência antimicrobiana. O impacto da pandemia sobre essa temática ainda é desconhecido, gerando preocupações sobre as consequências para gerações futuras.

Palavras-chave: Antimicrobianos, Dose diária definida, COVID-19, Farmacoepidemiologia.

ABSTRACT

Objective: Identify and quantify the consumption of antimicrobials in a highly complex public hospital in the first wave of COVID-19. **Methods:** Descriptive, cross-sectional, and retrospective study carried out at a high-complexity hospital. Two periods were evaluated: pre-pandemic and the first wave of the pandemic. Antimicrobial consumption was expressed in Defined Daily Dose (DDD) per 1000 patients/day. The World Health Organization ATC/DDD classification was used. **Results:** During the pre-pandemic period, the average monthly hospital admission rate was 283 admissions; in contrast, in the first wave of COVID-19, this average reduced to 138 admissions. In the first wave of COVID-19, the most used antimicrobial was ceftriaxone, followed by piperacillin + tazobactam, cefepime, meropenem, and vancomycin. In the Intensive Care Unit (ICU), there was a considerable increase in the consumption of fourth and third generation cephalosporins, carbapenems, and broad-spectrum penicillins. **Conclusion:** Our findings showed a general increase in some

¹Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Manaus – AM.

²Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro – RJ.

antimicrobials, which could aggravate antimicrobial resistance. The impact of the pandemic on this issue is still unknown, raising concerns about the consequences for future generations.

Keywords: Antimicrobials, Defined daily dose, COVID-19, Pharmacoepidemiology.

RESUMEN

Objetivo: Identificar y cuantificar el consumo de antimicrobianos en un hospital público de alta complejidad en la primera ola de COVID-19. **Métodos:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo realizado en un hospital de alta complejidad. Se evaluaron dos períodos: prepandemia y primera ola de la pandemia. El consumo de antimicrobianos se expresó en Dosis Diaria Definida (DDD) por 1.000 pacientes/día. Se utilizó la clasificación ATC/DDD de la Organización Mundial de la Salud. **Resultados:** Durante el período prepandemia, la tasa promedio de ingresos hospitalarios mensuales fue de 283 ingresos, en contraste, en la primera ola de COVID-19, este promedio se redujo a 138 ingresos. En la primera ola de COVID-19 el antimicrobiano más utilizado fue la ceftriaxona, seguido de piperacilina + tazobactam, cefepima, meropenem y vancomicina. En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se registró un aumento considerable en el consumo de cefalosporinas de cuarta y tercera generación, carbapenémicos y penicilinas de amplio espectro. **Conclusión:** Según nuestros hallazgos, notamos que hubo un aumento general de algunos antimicrobianos, lo que podría ser un factor agravante de la resistencia a los antimicrobianos. Aún se desconoce el impacto de la pandemia en esta cuestión, lo que genera preocupación sobre las consecuencias para las generaciones futuras.

Palabras clave: Antimicrobianos, Dosis diaria definida, COVID-19, Farmacoepidemiología.

INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos (*Antimicrobial resistance* - AMR) é uma ameaça significativa aos sistemas de saúde, principalmente devido à falha terapêutica e à escassez de novas opções farmacoterapêuticas, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (CÂNDIDO SS, et al., 2022; DADGOSTAR P, 2019; O'NEILL J, 2014). O uso irracional e excessivo de antimicrobianos em diversos seguimentos, contribuiu significativamente para o desenvolvimento da resistência bacteriana, pois induz uma pressão de microrganismos resistentes, ocasionando um aumento dos índices de morbimortalidade e dos custos assistenciais (MARINHO MG, et al., 2022; CÂNDIDO SS, et al., 2022).

Em Unidades de Terapias Intensiva (UTIs), o tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes (MR) tornou-se um desafio, acarretando milhares de mortes por ano em todo o mundo (LOUREIRO RJ, 2016; CARS O, et al., 2011; CISNEROS JM, 2010; BOUCHER HW e COREY GR, 2008). A resistência antimicrobiana acarreta infecções graves, internamento hospitalares prolongados e aumento nos custos relacionados aos cuidados de saúde (MAJUMDER MA, et al., 2020; DADGOSTAR P, 2019). Conforme o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), a AMR é responsável por um custo direto de 20 bilhões de dólares e indireto de 35 bilhões de dólares ao ano, nos Estados Unidos da América, e estima-se que dois milhões de pessoas adoecem por infecções resistentes a antibióticos resultando em torno de 23 mil mortes (DADGOSTAR P, 2019; CDC, 2013). A revisão sobre a Resistência Antimicrobiana, incumbida pelo governo do Reino Unido, estimou que a AMR seria responsável por cerca de 10 milhões de mortes até 2050 (MURRAY CJ, et al., 2022).

A AMR envolve mecanismos celulares e moleculares, que podem incluir a redução da entrada de antimicrobianos, extrusão ativa mediada por bombas de efluxo na membrana das bactérias, destruição enzimática, produção de biofilmes e modificação dos locais de ação dos antimicrobianos (VARELA MF, et al., 2021). Em meados de 2020 soma-se ao uso indiscriminado de antimicrobianos outro importante problema de saúde pública, a pandemia da COVID-19 causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) (BADIN RC, et al., 2023).

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou como pandemia a doença causada pelo Coronavírus (COVID-19). O Ministério da Saúde recebeu a primeira notificação de um caso

confirmado do vírus no Brasil em 26 de fevereiro de 2020 (SALES I, et al. 2020). A infecção por SARS-CoV-2 é transmitida por via aérea ou por contato direto, tendo a principal via de entrada do vírus a mucosa nasal e orofaríngea. O mecanismo pelo qual o SARS-CoV-2 entra na célula hospedeira deve-se a proteína Spike (proteína S), que tem a função de se ligar a um receptor da membrana celular (ACE2), homólogo da enzima conversora de angiotensina (ACE). A proteína S é clivada em S1 e S2, por uma protease derivada de células humanas, o fragmento S1 se liga ao seu receptor, ACE2. Enquanto, o outro fragmento, S2, é clivado pela serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2), resultando na fusão da membrana. A ACE2 é expressa na superfície de diversas células, que incluem células presentes na mucosa oral, pulmões, alvéolos, rins, fígado, intestino e as células endoteliais (FERRER- OLIVEIRAS R et al., 2021) .

A COVID-19 apresenta um quadro clínico diversificado, desde uma infecção assintomática até um quadro extremamente complexo, responsável por milhares de mortes (BADIN RC, et al., 2023). Muitos pacientes internados com COVID-19 receberam terapia antimicrobiana e, diversos estudos constataram um aumento expressivo de uso de antimicrobianos (LANGFORD B, et al., 2020; CASTRO-LOPES A, et al., 2021; SILVA AR, et al., 2021; UI MUSTAFA Z, et al., 2021). Estudos na área de farmacoepidemiologia voltados para análise do perfil de consumo de antimicrobianos permitem direcionar ações de programa de stewardship e promover o uso seguro e racional dessa importante classe de medicamentos (MARINHO MG, et al., 2022; BALKHY HH, et al., 2018; GOOSSENS H, et al., 2005).

Dentre os métodos científicos de avaliação do consumo de antimicrobianos, a metodologia da *Anatomical Therapeutic Chemical/Dose Definida* Diária (ATC/DDD) é amplamente utilizada em serviços de saúde (MARINHO MG, et al., 2022). A dose diária definida (DDD) é definida como a dose de manutenção média presumida por dia para um medicamento usado para sua principal indicação terapêutica em adultos de 70Kg. Essa unidade de medida de consumo de medicamentos é adotada pelo Conselho Nórdico sobre Medicamentos e recomendada pelo Grupo de Estudos de Utilização de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde (ANVISA, 2017). Uma das vantagens dessa avaliação é permitir uma análise comparativa e quantitativa da mesma instituição em tempos distintos e entre diferentes instituições (SOUZA CM, et al., 2017). Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever e quantificar o uso de antimicrobianos, através da metodologia da ATC/DDD, no período pré-pandemia e na primeira onda da pandemia da COVID-19 em um hospital de alta complexidade situado no Estado do Amazonas.

MÉTODOS

Estudo descritivo, transversal e retrospectivo realizado em um hospital de alta complexidade, situado em Manaus-AM, pertencente ao Sistema Único de Saúde e gerido pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). O hospital é referência tanto no atendimento de média como de alta complexidade, como também na formação e capacitação de profissionais de saúde. Sendo constituído por leitos clínicos, cirúrgicos e 10 leitos UTI adulto – TIPO II, mas posteriormente, habilitado para 30 leitos UTI II adulto-síndrome respiratória aguda grave (SRAG), COVID-19, de acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, sob protocolo de número CAAE nº 63617822.8.0000.5020, parecer nº 5.757.885, por se tratar de uma revisão retrospectiva de dados, foi solicitado isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). De acordo com os dados epidemiológicos, a primeira onda da COVID-19 na cidade de Manaus, ocorreu de março a maio de 2020 (BADIN RC, et al., 2023; BUSS LF, et al., 2021). Neste trabalho também será analisado o período pré-pandemia compreendido entre dezembro de 2019 a fevereiro de 2020.

O consumo dos antimicrobianos foi expresso em Dose Diária Definida (DDD) por 1000 pacientes-dia. Utilizou-se a classificação ATC/ DDD da Organização Mundial de Saúde (OMS), versão 2018. Para o cálculo da DDD por 1000 pacientes-dia foi adotada a fórmula preconizada pela ANVISA (MARINHO MG, et al., 2022; ANVISA, 2017).

$$DDD = \left(\frac{A}{B}\right) * 1000/P$$

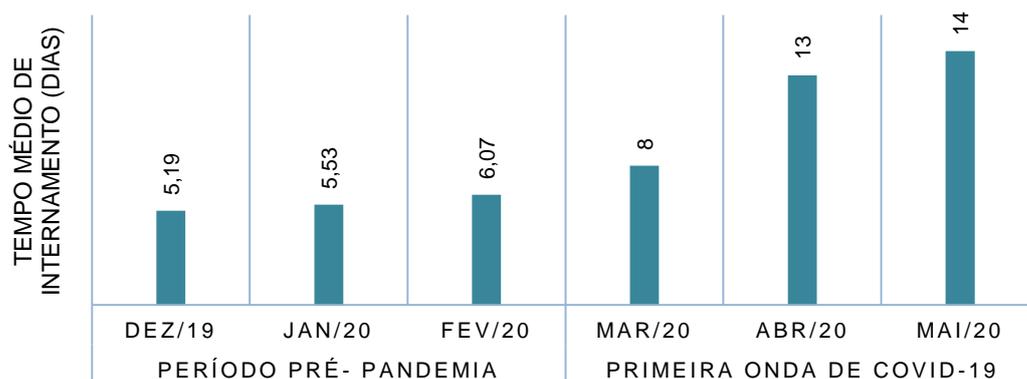
Onde: A= Total do antimicrobiano consumido em gramas (g), no período considerado; B= Dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas para adultos de 70kg, sem insuficiência renal (definido pela OMS); P= Pacientes-dia, durante o período analisado.

Além da análise do consumo de antimicrobianos de forma global na unidade hospitalar, também foi avaliado o perfil de utilização dessa classe terapêutica na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), onde foram admitidos os pacientes que cursaram com quadro grave da COVID-19. Os dados foram sumarizados através do Software Microsoft Excel® 2019 e os resultados foram apresentados na forma de tabelas e gráficos.

RESULTADOS

O hospital registrou no período pré-pandemia uma taxa média mensal de 283 admissões. Enquanto, na primeira onda da COVID-19, a média mensal foi reduzida para 138 admissões. Em relação à Unidade de Terapia Intensiva, tivemos média mensal de admissão de 21 e 47 pacientes no período pré-pandêmico e no período pandêmico, respectivamente. O tempo médio de internamento foi de 5,6 dias no período pré-pandemia e, houve um aumento significativo para 11,7 dias durante a primeira onda de pandemia.

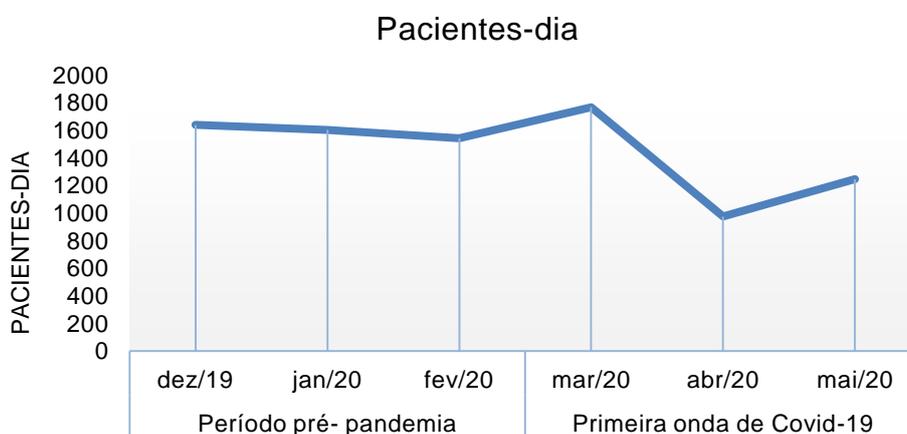
Gráfico 1 - Tempo médio de internamento durante o período pré-pandemia e na primeira onda da epidemia da COVID-19.



Fonte: Magalhães MBO, et al., 2023.

Em relação ao período pré-pandemia tivemos uma média de 1597 pacientes-dia, enquanto na primeira onda essa média foi 1330 pacientes-dia. O comportamento do quantitativo de pacientes-dia no período pré-pandêmico e na primeira onda está descrito no **Gráfico 2**.

Gráfico 2 – Comportamento do quantitativo de pacientes-dia no período pré-pandêmico e na primeira onda da pandemia.



Fonte: Magalhães MBO, et al., 2023.

Durante o período pré-pandêmico, o antimicrobiano mais consumido foi o meropenem (DDD 1616,35), seguido da vancomicina (DDD 1355,44), da piperacilina + tazobactam (DDD 954,12) e da ciprofloxacina parenteral (DDD 710,45). Entre os menos utilizados, estiveram a micafungina (DDD 106,21), polimixina B (DDD 98,99), imipenem-cilastatina (DDD 79,98) e ciprofloxacina oral (DDD 20,60) (**Tabela 1**).

O ertapenem não foi utilizado nesse período. As classes de antibacterianos mais prescritos foram carbapenêmicos, penicilinas de largo espectro, glicopeptídeos e quinolonas. Enquanto a classe de polienos foram os antifúngicos mais utilizados na instituição. Na primeira onda da pandemia da COVID-19, os antimicrobianos mais utilizados foram ceftriaxona (DDD 1352,01), piperacilina + tazobactam (DDD 1245,56), cefepime (DDD 1191,23), meropenem (DDD 1139,88) e vancomicina (DDD 961,75). Os antimicrobianos menos consumidos foram ciprofloxacina oral (DDD 59,23), ertapenem (DDD 12,63) e polimixina B (DDD 9,84). No que concerne aos antifúngicos, a classe das equinocandinas foi a mais consumida.

Tabela 1 – Relação de consumo de antimicrobianos, expressos em DDD/1000 pacientes-dia no hospital, durante período de pré-pandemia e na primeira onda da COVID-19.

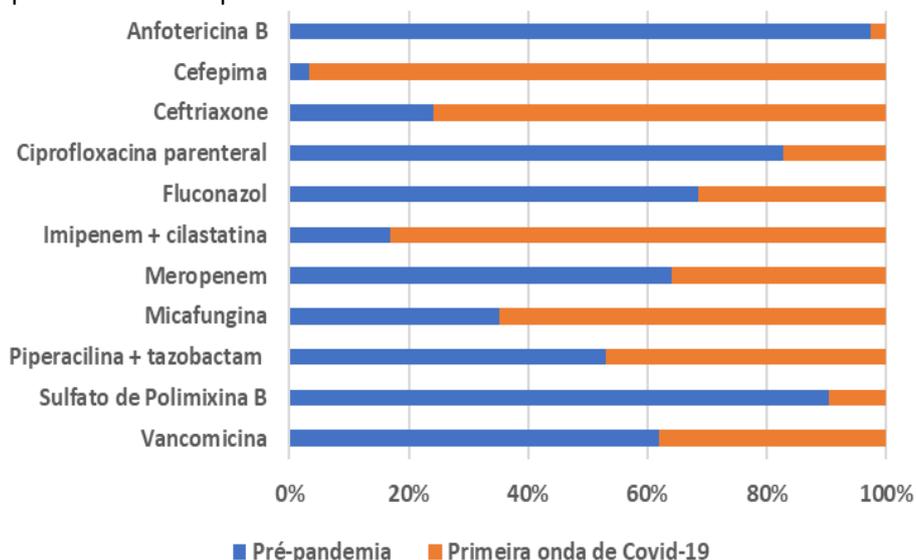
Classificação Terapêutica ATC	Antimicrobianos	Consumo (DDD)	
		Pré-pandemia	Primeira onda COVID-19
J02A Antimicóticos para uso sistêmico	Anfotericina B (J02AA01)	316,34	7,04
J01D Outros antibacterianos beta-lactâmicos	Cefepima (J01DE01)	153,39	1191,23
J01D Outros antibacterianos beta-lactâmicos	Ceftriaxone (J01DD04)	309,97	1352,01
J01M Antibacterianos quinolonas	Ciprofloxacina oral (J01MA02)	20,60	59,23
J01M Antibacterianos quinolonas	Ciprofloxacina parenteral (J01MA02)	710,45	330,34
J01D Outros antibacterianos betalactâmicos	Ertapenem (J01DH03)	0,00	12,63
J02A Antimicóticos para uso sistêmico	Fluconazol (J02AC01)	120,61	46,18
J01D Outros antibacterianos beta-lactâmicos	Imipenem-cilastatina (J01DH51)	79,98	225,61
J01D Outros antibacterianos beta-lactâmicos	Meropenem (J01DH02)	1616,35	1139,88
J02A Antimicóticos para uso sistêmico	Micafungina (J02AX05)	106,21	134,66
J01C Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	Piperacilina-tazobactam (J01CR05)	954,12	1245,56
J01X Outros antibacterianos	Polimixina B (J01XB02)	98,99	9,84
J01X Outros antibacterianos	Vancomicina (J01XA01)	1355,44	961,75

Fonte: Magalhães MBO, et al., 2023.

Os antimicrobianos que apresentaram perfil de consumo aumentado no período da primeira onda de pandemia da COVID-19, estão indicados em cinza. Comparando os diferentes períodos analisados, podemos perceber que, na primeira onda de COVID-19, alguns antimicrobianos tiveram acréscimo significativo no seu uso: ceftriaxona (DDD 309,97 para DDD 1352,01), cefepime (DDD 153,39 para DDD 1191,23), piperacilina + tazobactam (DDD 954,12 para DDD 1245,56) e imipenem + cilastatina (DDD 79,98 para DDD 225,61).

Na Unidade de Terapia Intensiva, no período da pandemia foi observado um aumento significativo do uso de cefepima, seguindo por imipenem + cilastatina, ceftriaxona, micafungina e piperacilina + tazobactam, quando comparado com o período pré-pandemia, de acordo com **Gráfico 3**.

Gráfico 3 – Comportamento do uso de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva, no período pré-pandêmico e na primeira onda da pandemia.



Fonte: Magalhães MBO, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Durante o período de pré-pandemia a taxa mensal média de admissão hospitalar foi 283 admissões, em contrapartida na primeira onda da COVID-19 essa média reduziu para 138 admissões. O quantitativo de pacientes-dia também teve um declínio passou de uma média de 1597 pacientes-dia para 1330 pacientes-dia. Devido a emergência de saúde pública instalada na primeira onda da COVID-19, a maioria das cirurgias eletivas foram remarçadas a fim de que a população amazonense pudesse ser prontamente atendida devido à situação grave que assombrou o estado. Em Manaus, região metropolitana do estado do Amazonas, o primeiro caso da COVID-19 foi registrado em março de 2020, seguido por forte epidemia e elevada mortalidade (BUSS LF, et al., 2021).

No que diz respeito ao tempo médio de internamento, ocorreu um aumento significativo de 5,6 dias para 11,7 dias, comparando o período pré-pandemia e a primeira onda de pandemia. Seguindo essa tendência, a admissão mensal na Unidade de Terapia Intensiva passou de 21 para 47 pacientes. Esses achados estão em conformidade com a literatura, pois os pacientes com quadro da COVID-19 grave geralmente permanecem longo tempo em instituições de saúde e necessitam de cuidados intensivos (BAGUMA S, et al., 2022; DAHER AA, et al., 2021; BACCOLINI V, et al., 2021).

Conforme os Boletins Epidemiológicos semanal nº 8 e nº 17, durante o período de abril a maio de 2020, no Estado do Amazonas, houve um aumento expressivo no número de casos da COVID-19, de 804 para 28.802. Durante esse mesmo período foram registrados 1.744 óbitos (BRASIL, 2020). Os antimicrobianos são a classe farmacoterapêutica frequentemente mais utilizadas no âmbito hospitalar, os efeitos adversos associados ao seu uso, em alguns casos pode requerer cuidados emergenciais ou acarretar óbitos (LEEKHA S, et al., 2011, LODE H, 2010, CHANG CY, et al., 2007). Ademais, os antimicrobianos diferem dos outros medicamentos, pois afetam tanto o paciente quanto a microbiota do hospital (DOS SANTOS PN, et al., 2020).

Estudos que avaliam o consumo de antimicrobianos tem o intuito de direcionar ações de programa de stewardship e contribuir para melhorar a assertividade das prescrições médicas (BALKHY HH, et al., 2018). Um substancial aumento do uso de antimicrobianos foi relatado em diversos países ocidentais e orientais durante a pandemia da COVID-19 (CASTRO-LOPES A, et al., 2021; HAMIDI AA e YILMAZ S, 2021; LIEW Y, et al., 2020; GRAU S, et al., 2021; UI MUSTAFA Z, et al., 2021). O quadro geral da sintomatologia dos pacientes com COVID-19 incluía febre, mialgia, anosmia, ageusia e tosse, adicionalmente, uma parcela considerável dos pacientes com dispneia apresentavam infiltrados radiológicos bilaterais e necessitavam de hospitalização. Devido ao desconhecimento da fisiopatologia da doença durante a primeira onda e a ausência

de tratamentos antivirais com eficácia comprovada, mesmo sendo uma patologia viral, a conduta médica padrão era tratamento com antimicrobianos (VELLANO PO e PAIVA MJ, 2020).

A utilização empírica de antimicrobianos em pacientes com infecção pela COVID-19 visava combater possível infecção coexistente do trato respiratório principalmente em pacientes sob cuidados intensivos (VELLANO PO e PAIVA MJ, 2020). Essa conduta foi baseada no comportamento da influenza, uma infecção viral com alta incidência de coinfeção bacteriana, principalmente por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes* (GRAU S, et al., 2021).

Contudo, a incidência de coinfeção na COVID-19 demonstrou ser bem menor quando comparado com a influenza. Além disso, o perfil de coinfeção de pacientes com COVID-19 foi distinto, os microrganismos envolvidos majoritariamente foram *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae* (GRAU S, et al., 2021; VELLANO PO e PAIVA MJ, 2020; LANSBURY L, et al., 2020).

A revisão sistemática e meta-análise realizadas por Langford B, et al. (2020) estimou um risco baixo de coinfeção bacteriana e fúngica em pacientes com COVID-19, ficando em torno de 8,6%. Outro fator importante é que a diferenciação entre os sinais e sintomas de sepse e do agravamento da COVID-19 nem sempre é fácil, por esse motivo a administração empírica de antimicrobianos ocorreu em muitos pacientes com COVID-19 (UI MUSTAFA Z, 2021).

Em uma revisão realizada por Rawson TM, et al. (2020) foi constatado que houve frequente utilização de antimicrobianos de amplo espectro em pacientes com COVID-19, mesmo com insuficiência de evidências de coinfeção bacteriana. A DDD é uma metodologia bastante utilizada para mensurar o consumo de antimicrobianos em instituições de saúde, permitindo monitorar e analisar o uso de antimicrobianos ao longo do tempo. Todavia, apresenta limitações, uma vez que não analisa se as indicações dos antimicrobianos estão de acordo com preconizado na literatura, e não estima o tempo de tratamento (MARINHO MG, et al., 2022).

Em nosso estudo observamos que no período antecedentes a pandemia, o antimicrobiano mais consumido foi meropenem, seguido da vancomicina, da piperacilina + tazobactam e do ciprofloxacino parenteral. Enquanto na primeira onda da COVID-19, o antimicrobiano mais utilizado foi a ceftriaxona, logo depois cefepime, piperacilina + tazobactam, meropenem e vancomicina. Estudo realizado em um hospital referência para COVID-19 situado em Portugal, constituído por 1105 leitos, demonstrou que houve um acréscimo significativo estatisticamente no uso dos macrolídeos, cefalosporinas e carbapenêmicos, no entanto houve uma redução do uso de cefazolina e cefazolin. Também foi encontrada correlação entre o uso de antimicrobianos e admissão urgente do paciente, quando comparado o período pré-pandemia e a primeira onda da COVID-19 (CASTRO-LOPES A, et al., 2021).

Um estudo multicentrico realizado em 66 hospitais na Catalonia, Espanha, relatou um acréscimo de consumo geral de antibacterianos de 2,3% na DDD/100 bed-days, azitromicina 105,4% na DDD/100 bed-days e ceftriaxona 25,72% DDD/100 bed-days (GRAU S, et al., 2021). Outro estudo realizado em cinco hospitais no Paquistão revelou um aumento do consumo de antimicrobianos, em especial dos antimicrobianos pertencentes a classificação WHO's AWaRe, que categoriza os antimicrobianos em (Access, Watch e Reserve), quando comparado o período pré-pandemia com a pandemia COVID-19. O consumo de azitromicina cresceu de 11,5 para 17 DDDs/100 leito-dias e a ceftriaxona ampliou seu consumo de 20,2 para 25,1 DDDs/100 leito-dias (UI MUSTAFA Z, et al., 2021).

Em um estudo retrospectivo e multicêntrico realizado, na França, para mensurar o impacto da primeira onda da COVID-19 foi detectado um aumento nas taxas de infecções sanguíneas por micro-organismos resistente a cefalosporinas de terceira geração, tal situação ocorreu concomitantemente com o aumento do consumo dessa classe (AMARSY R, et al., 2022). Outro estudo realizado em um hospital situado em Maryland, nos Estados Unidos da América, com 757 leitos referência para COVID-19, constatou um aumento total no consumo de antibióticos no período pandêmico se comparado aos meses equivalentes no ano de 2019, como também ocorreu um aumento de 3% dos organismos gram-negativos multirresistentes entre esses períodos (BORK J, et al., 2020).

Nossos dados evidenciaram que na Unidade de Terapia Intensiva, no período da pandemia houve um acréscimo considerável no consumo de cefepima, seguindo por imipenem + cilastatina, ceftriaxona, micafungina e piperacilina + tazobactam. No estudo realizado por Grau S, et al. (2021), foi constatado um aumento do consumo de antibacterianos e antifúngicos de 2,31% e 10,25% na DDD/100 leitos-dias, respectivamente. Especificamente nas UTIs esse consumo foi substancialmente alto principalmente para anfotericina B, caspofungina, voriconazol, ceftriaxona, azitromicina e vancomicina. Seguindo a mesma tendência, outro estudo brasileiro identificou elevação do uso de antimicrobianos na UTI durante a pandemia, porém, esse aumento não foi associado com a ascensão dos agentes patogênicos, indicando predomínio do uso empírico dessa importante classe, fator que pode exacerbar a resistência microbiana (SILVA AR, et al., 2021).

Saini V, et al. (2021) detectaram que houve um aumento aproximadamente de 40% de resistência antimicrobiana, comparando os isolados durante o período da COVID-19 e o período pré-pandemia, em pacientes com COVID-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva. As espécies de *Staphylococcus* apresentaram baixa sensibilidade a ciprofloxacino, enquanto *Acinetobacter baumannii* apresentou alta resistência a piperacilina-tazobactam e declínio de sensibilidade a amicacina, gentamicina e ciprofloxacino. Outro achado que merece destaque é que o perfil dos isolados comuns e de hemocultura também estava alterado durante a pandemia, tendo como predominante *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*.

Uma coorte retrospectiva realizada por Badin RC, et al. (2023), em um hospital brasileiro e público, de alta complexidade situado no estado do Amazonas, envolvendo 530 pacientes com COVID-19, demonstrou correlação entre o uso de penicilinas e glicopeptídeos com a mortalidade. Contudo, os autores apontam que outros fatores também podem ter contribuído para esses resultados como o agravamento da doença. Há evidências que reportam um aumento de infecções com bactérias multirresistentes durante a pandemia e, infecções fúngicas invasivas com resistência antimicrobiana em pacientes imunossuprimidos e com COVID-19 (MONNET DL e HARBARTH S, 2020). O conjunto de dados deste estudo indica que o agravamento do quadro dos pacientes internados em decorrência do coronavírus elevou o uso de antimicrobianos de amplo espectro, na tentativa de melhorar a condição clínica. Dentre as limitações do trabalho, a principal é a ausência dos exames microbiológicos para confirmar a presença de coinfeção, bem como identificação do agente etiológico e seus respectivos padrões de susceptibilidade frente aos antimicrobianos.

CONCLUSÃO

A primeira onda da pandemia da COVID-19 impactou a utilização de alguns antimicrobianos e, na Unidade de Terapia Intensiva, houve um acréscimo considerável no consumo de cefalosporinas de quarta e terceira geração, carbapenêmicos, penicilinas de amplo espectro e glicopeptídeo. A utilização generalizada e inadequada de antimicrobianos pode ser um fator agravante para a resistência antimicrobiana, entretanto, o impacto da pandemia sobre essa temática ainda é desconhecido, gerando preocupações sobre as consequências para gerações futuras. Estudos sobre a utilização de antimicrobianos permitem nortear as ações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar no intuito de promover o uso seguro e racional dessa importante classe farmacoterapêutica.

REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, 2017; 75.
2. AMARSY R, et al. Surging bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first wave of COVID-19: a study in a large multihospital institution in the Paris region. *International Journal of Infectious Diseases*, 2022; 114: 90-96.
3. BACCOLINI V, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 2021; 10(1): 87.

4. BADIN RC, et al. Clinical and pharmacological factors associated with mortality in patients with COVID-19 in a high complexity hospital in Manaus: A retrospective study. *Plos one*, 2023; 18(2): e0280891.
5. BAGUMA S, et al. Factors associated with mortality among the COVID-19 patients treated at Gulu Regional Referral Hospital: A retrospective study. *Frontiers in Public Health*, 2022; 10: 841906.
6. BALKHY HH, et al. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: a 33-month surveillance study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2018; 7(1): 1-9.
7. BOUCHER HW e COREY GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2008; 46(5): S344–S349.
8. BORK JT, et al. Change in hospital antibiotic use and acquisition of multidrug-resistant gram-negative organisms after the onset of coronavirus disease 2019. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2021; 42(9): 1115-1117.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletins epidemiológicos. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos>. Acesso em 05 de Junho de 2023.
10. BUSS LF, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*, 2021; 371(6526): 288-292.
11. CÂNDIDO SS, et al. Retrato do uso de carbapenêmicos em um hospital pertencente ao sistema único de saúde. *Research, Society and Development*, 2022; 11(9): e16811931647.
12. CARS O, et al. The global need for effective antibiotics-moving towards concerted action. *Drug resistance updates*, 2011; 14(2): 68-69.
13. CASTRO A, et al. Increase of Antimicrobial Consumption in a Tertiary Care Hospital during the First Phase of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*, 2021; 10(7): 778.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. US Department of Health and Human Services, CDC, 2013; 114.
15. CHANG CY e SCHIANO TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Ali Phar Ther.*, 2007; 25(10): 1135-1151.
16. CISNEROS JM, et al. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 2010; 28: 28-31.
17. DADGOSTAR P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infection and drug resistance*, 2019; 3903-3910.
18. DAHER AA, et al. Clinical course of COVID-19 patients needing supplemental oxygen outside the intensive care unit. *Scientific Reports*, 2021; 11(1): 1-7.
19. FERRER-OLIVEIRAS R, et al. Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2021; 304(1): 39-57.
20. DOS SANTOS P, et al. Análise farmacoeconômica dos antimicrobianos na unidade de terapia intensiva em um hospital terciário. *Research, Society and Development*, 2020; 9(5): e104953179.
21. GOOSSENS H, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 2005; 365(9459): 579-587.
22. GRAU S, et al. Antimicrobial consumption among 66 acute care hospitals in Catalonia: impact of the COVID-19 pandemic. *Antibiotics*, 2021; 10: 943.
23. HAMIDI AA e YILMAZ Ş. Antibiotic consumption in the hospital during COVID-19 pandemic and distribution of bacterial agents and antimicrobial resistance: A single-center study. *Journal of Surgery and Medicine*, 2021; 5(2): 124-127.
24. LANGFORD B, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 2020; 26(12): 1622-1629.
25. LANSBURY L, et al. Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and meta-analysis, 2020; 81(2): 266-275.
26. LEEKHA S, et al. General principles of antimicrobial therapy. In: *Mayo clinic proceedings*. Elsevier, 2011; 156-167.
27. LIEW Y, et al. Antimicrobial stewardship programme: a vital resource for hospitals during the global coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *International journal of antimicrobial agents*, 2020; 56(5): 106145.

28. LODE H. Safety and tolerability of commonly prescribed oral antibiotics for the treatment of respiratory tract infections. *The American journal of medicine*, 2010; 123(4): S26-S38.
29. LOUREIRO RJ, et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de saúde pública*, 2016; 34(1): 77-84.
30. MAJUMDER MAA, et al. Antimicrobial stewardship: Fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infection and drug resistance*, 2020; 4713-4738.
31. MARINHO MG, et al. Estudo de consumo de antimicrobianos do Centro de Terapia Intensiva de um hospital Universitário da Região Norte. *Research, Society and Development*, 2022; 11(5): e0611527592.
32. MONNET DL e HARBARTH S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance?. *Eurosurveillance*, 2020; 25(45): 2001886.
33. MURRAY CJ, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 2022; 399(10325): 629-655.
34. O'NEIL J. Review on Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations 2014*, 2014; 20.
35. RAWSON TM, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2020; 75(7): 1681-1684.
36. SAINI V, et al. Paradigm shift in antimicrobial resistance pattern of bacterial isolates during the COVID-19 pandemic. *Antibiotics*, 2021; 10(8): 954.
37. SALES I, et al. Análise comportamental da COVID-19 no Brasil: Análise de dados da mobilidade, contaminação e medidas restritivas no país. *Acta Scientia*, 2020; 2(1): 73-85.
38. SILVA AR, et al. Increased use of antibiotics in the intensive care unit during coronavirus disease (COVID-19) pandemic in a Brazilian hospital. *Frontiers in pharmacology*, 2021; 12: 778386.
39. UL MUSTAFA Z, et al. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med.*, 2021; 3(8): 1691-1695.
40. VARELA MF, et al. Bacterial resistance to antimicrobial agents. *Antibiotics*, 2021; 10(5): 593.
41. VELLANO PO e DE PAIVA MJM. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos. *Research, Society and Development*, 2020; 9(9): e841997245.