



## Comparação do perfil de utilização de antimicrobianos nas diferentes ondas da Covid-19 em um hospital universitário na cidade de Manaus-AM

Comparison of the profile of use of antimicrobials in different waves of Covid-19 in a university hospital in the city of Manaus-AM

Comparación del perfil de uso de antimicrobianos en diferentes olas de Covid-19 en un hospital universitario de la ciudad de Manaus-AM

Sangely Mendonça Barbosa Quaresma<sup>1</sup>, Mírian Brasil Magalhães de Oliveira<sup>2</sup> Isabella Bentes Santana<sup>1</sup>, Liliâne Rosa Alves Manaças<sup>3</sup>, Vivian Nascimento Pereira<sup>2</sup>, Rebeqa Caribé Badin<sup>2,3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever e comparar o perfil de utilização de antimicrobianos durante as duas ondas da COVID-19 em um hospital público localizado na cidade de Manaus, Amazonas. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo conduzido em um hospital universitário de Manaus, onde foram coletados dados de prontuários, prescrições e fichas de solicitações de utilização de antimicrobianos. O uso de antimicrobianos foi mensurado de acordo com a metodologia da Anatomical Therapeutic Chemical/Dose Diária Definida (ATC/DDD). **Resultados:** Durante o período da primeira onda, o antimicrobiano mais consumido foi a ceftriaxona (DDD 1352,01), seguido de piperacilina-tazobactam (DDD 1245,56), cefepima (DDD 1191,23) e meropenem (DDD 1139,88). Na segunda onda, o antimicrobiano mais consumido seguiu sendo a ceftriaxona com um consumo ainda maior (DDD 2010,55), seguido de meropenem (DDD 1592,22), vancomicina (DDD 722,72) e piperacilina-tazobactam (DDD 704,82). **Conclusão:** A pandemia da COVID-19 desencadeou um impacto no consumo de diferentes classes de antimicrobianos, com ênfase notável para cefalosporinas e beta-lactâmicos de amplo espectro. Esses achados sublinham a importância vital da vigilância cuidadosa e do monitoramento constante do consumo de antimicrobianos durante períodos de crise sanitária, como a decorrente da pandemia da COVID-19.

**Palavras-chave:** Covid-19, Antimicrobianos, Dose diária definida.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe and compare the profile of antimicrobial use during the two waves of COVID-19 in a public hospital located in the city of Manaus, Amazonas. **Methods:** This is a descriptive and retrospective study conducted at a university hospital in Manaus, where data from medical records, prescriptions, and request forms for the use of antimicrobials were collected. The use of antimicrobials was measured according to the Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) methodology. **Results:** During the first wave period, the most consumed antimicrobial was ceftriaxone (DDD 1352.01), followed by piperacillin-tazobactam (DDD 1245.56), cefepime (DDD 1191.23) and meropenem (DDD 1139.88). In the second wave, the most consumed antimicrobial continued to be ceftriaxone, with an even higher consumption (DDD 2010.55), followed by meropenem (DDD 1592.22), vancomycin (DDD 722.72) and piperacillin-tazobactam (DDD 704.82). **Conclusion:** The COVID-19 pandemic has impacted the consumption of different classes of antimicrobials, with a notable emphasis on cephalosporins and broad-spectrum beta-lactams. These findings highlight the vital importance of careful surveillance and constant monitoring of antimicrobial consumption during periods of health crisis, such as the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** Covid-19, Antimicrobials, Defined daily dose.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus - AM.

<sup>2</sup> Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Manaus – AM.

<sup>3</sup> Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro – RJ.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir y comparar el perfil de uso de antimicrobianos durante las dos olas de COVID-19 en un hospital público ubicado en la ciudad de Manaus, Amazonas. **Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo realizado en un hospital universitario de Manaus, donde se recolectaron datos de historias clínicas, recetas y formularios de solicitud de uso de antimicrobianos. El uso de antimicrobianos se midió según la metodología Anatómico Terapéutico Químico/Dosis Diaria Definida (ATC/DDD). **Resultados:** Durante el período de la primera ola, el antimicrobiano más consumido fue la ceftriaxona (DDD 1352,01), seguido de piperacilina-tazobactam (DDD 1245,56), cefepima (DDD 1191,23) y meropenem (DDD 1139,88). En la segunda ola, el antimicrobiano más consumido siguió siendo la ceftriaxona con un consumo aún mayor (DDD 2010,55), seguido del meropenem (DDD 1592,22), vancomicina (DDD 722,72) y piperacilina-tazobactam (DDD 704,82). **Conclusión:** La pandemia de COVID-19 ha impactado el consumo de diferentes clases de antimicrobianos, con notable énfasis en las cefalosporinas y los betalactámicos de amplio espectro. Estos hallazgos resaltan la importancia vital de una vigilancia cuidadosa y un seguimiento constante del consumo de antimicrobianos durante períodos de crisis sanitaria, como la resultante de la pandemia de COVID-19.

**Palabras-clave:** Covid-19, Antimicrobianos, Dosis diaria definida.

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 atingiu todos os continentes, com registro substancial de mortes desde 2020 (UL MUSTAFA Z, 2021; TANG Y, 2021; KOW CS e HASSAN SS, 2021), tendo seu início em Wuhan, China (RIBEIRO AR e SOUSA NA, 2020). Essa patologia apresenta alta heterogeneidade, variando de pacientes assintomáticos até quadros graves (BADIN RC, et al., 2023). Em Manaus, região metropolitana do estado do Amazonas, o primeiro caso da COVID-19 foi registrado em março de 2020 (RIBEIRO AR e SOUSA NA, 2020; BUSS LF, 2021).

A epidemia em Manaus foi caracterizada por duas curvas de crescimento exponencial, a primeira onda em março a maio de 2020, seguido por uma queda e estabilidade do número de casos entre junho a novembro de 2020 e uma segunda onda entre dezembro de 2020 a fevereiro de 2021, conforme informações epidemiológicas (BUSS LF, 2021; COUTINHO RM, 2021).

Dentre os medicamentos mais prescritos para tratamento da COVID-19, destaca-se os antimicrobianos. Uma revisão sistemática e metanálise, realizada por Langford BJ, et al. (2023), estimou o risco de 8,6% de co-infecção bacterianas e fúngica em pacientes com COVID-19, outros estudos seguiram a mesma tendência (GARCIA-VIDAL C, et al., 2021; HUGHES S, et al., 2020; KARAMI Z, et al., 2021), diferenciando da influenza que apresenta alta prevalência de co-infecção (GRAU S, et al., 2021). Entretanto, muitos pacientes internados com COVID-19 utilizaram antimicrobianos especialmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (BUERHLE DJ, 2020; LANGFORD BJ, et al., 2023).

Contrariando as instruções da Organização Mundial de Saúde (OMS) que preconizaram o uso dessa classe para pacientes com COVID-19 e com co-infecção bacteriana, sugerindo que em muitos casos ocorreu um uso abusivo de antimicrobianos, mesmo em pacientes sem sinais ou sintomas de co-infecção bacteriana (UL MUSTAFA Z, 2021). Há evidências que reportam um aumento de infecções com bactérias multiresistentes e infecções fúngicas invasivas com resistência antimicrobiana em pacientes imunossuprimidos durante a pandemia (MONNET DL e HARBARTH S, 2020).

Dessa forma, existe uma preocupação que esse consumo elevado, devido à pandemia, ocasiona um aceleramento na resistência antimicrobiana (GRAU S, et al., 2021), aliada ao aumento das reações adversas, da morbimortalidade e dos custos assistenciais relacionados à saúde (CASTRO-LOPES A, 2021). Informações sobre o consumo de antimicrobianos durante a epidemia ainda são escassas (KOW CS e HASSAN S, 2021), no Brasil são praticamente inexistentes. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo descrever e comparar o perfil de utilização de antimicrobianos durante as duas ondas da COVID-19 em um hospital público federal localizado na cidade de Manaus – Amazonas.

## MÉTODOS

### Desenho e Local do Estudo

Estudo descritivo e retrospectivo conduzido em um Hospital Universitário, localizado na cidade de Manaus/Amazonas - Brasil, pertencente ao Sistema Único de Saúde, referência em cirurgia vascular, ortopedia, neurologia/neurocirurgia e nefrologia. 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 de Unidade de Terapia Intensiva (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).

### Período do Estudo e Aspectos Éticos

Para analisar o potencial impacto da pandemia da COVID-19 no consumo de antimicrobianos foram incluídos dois períodos: primeira onda, compreendendo o consumo nos meses de março a maio de 2020 e segunda onda abrangendo o consumo nos meses de dezembro de 2020 a fevereiro de 2021. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, sob protocolo de número CAAE nº 6361.7822.8.000.5020, 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).

### Coleta de dados e Classificação ATC/DDD

A coleta de dados incluiu prontuários, prescrições e fichas de solicitações de utilização de antimicrobianos enviadas ao Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) e consulta ao sistema de prontuário eletrônico no Aplicativo para Gestão de Hospitais Universitários (AGHU). Informações sobre admissões, média de tempo de permanência e pacientes-dias foram obtidas através do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME).

O uso de antimicrobianos foi mensurado de acordo com a metodologia da Anatomical Therapeutic Chemical/Dose Diária Definida (ATC/DDD). A Dose Diária Definida é uma metodologia bastante utilizada para traçar o perfil de utilização de antimicrobianos ao longo do tempo e permite realizar comparações dentro da mesma instituição em períodos distintos e entre instituições (ONZI OS, et al., 2011; DE MORAES & BADIN, 2022; MARINHO MG, et al., 2022).

Para o cálculo da DDD por 1000 pacientes-dia foi adotada a fórmula preconizada pela ANVISA:

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

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);

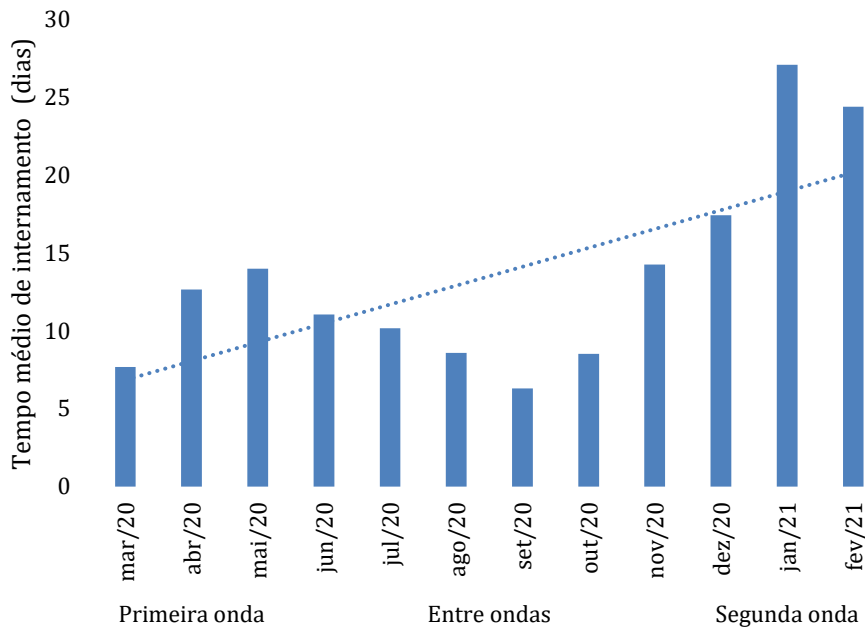
P= Pacientes-dia, no período considerado.

A compilação dos dados foi realizada através do Software Microsoft® Excel e os resultados estão apresentados em forma de tabela e gráficos.

## RESULTADOS

Na primeira onda da COVID-19, a unidade hospitalar apresentou uma taxa média mensal de 138 admissões e na segunda onda da COVID-19 houve aumento para 240 admissões, o tempo médio de internamento na primeira onda foi de 11,7 dias, enquanto na segunda onda houve um acréscimo considerável para 23 dias, indicando que os pacientes necessitaram de maior tempo sob cuidado hospitalar devido à maior agravamento pela enfermidade (**Gráfico 1**).

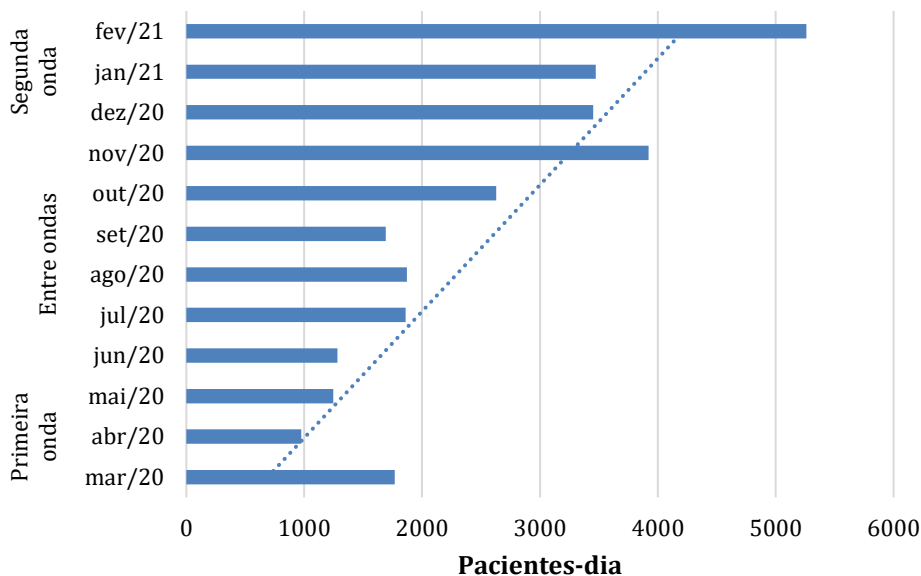
**Gráfico 1 - Tempo médio de internamento durante a primeira e segunda onda da epidemia da COVID-19.**



**Fonte:** Quaresma SMB, et al., 2024.

Em relação a primeira onda tivemos uma média mensal de 1330 pacientes-dia, enquanto na segunda onda essa média mensal foi 4062 pacientes-dia. O comportamento do quantitativo entre as ondas da COVID-19 está descrito no (Gráfico 2).

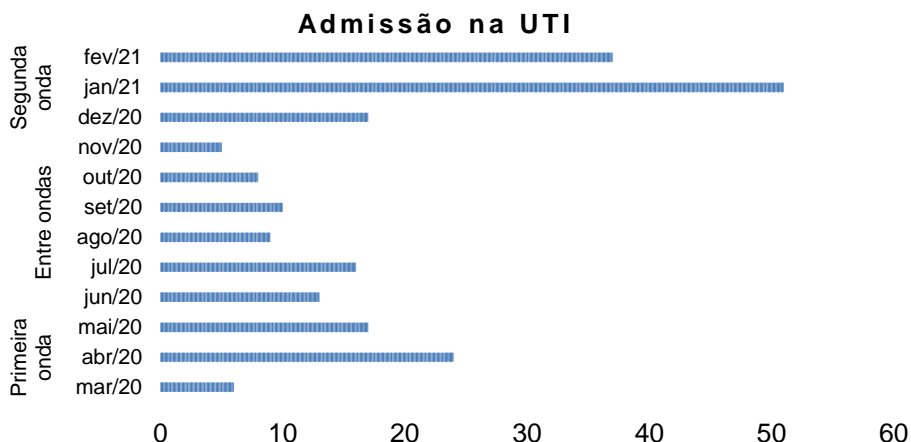
**Gráfico 2. Comportamento do quantitativo de pacientes-dia durante a primeira e segunda onda da epidemia da COVID-19.**



**Fonte:** Quaresma SMB, et al., 2024.

No que tange à admissão na UTI, também ocorreu um aumento considerável na média mensal de 15,66 para 35 admissões, comparando a primeira e a segunda onda (Gráfico 3).

**Gráfico 3 - Necessidade de admissão na Unidade de Terapia Intensiva durante a primeira e segunda onda da epidemia da COVID-19**



Fonte: Quaresma SMB, et al., 2024.

Na **Tabela 1** é possível avaliar e correlacionar o uso de antimicrobianos durante as duas ondas de covid, os resultados foram expressos em DDD/1000 pacientes-dia. Durante o período da primeira onda, observou-se um consumo predominante do antimicrobiano ceftriaxona, com DDD de 1352,01. Em sequência, os antimicrobianos piperacilina-tazobactam, cefepima e meropenem também apresentaram expressiva utilização, com DDDs de 1245,56, 1191,23 e 1139,88, respectivamente. Na segunda onda, verificou-se um contínuo predomínio no consumo da ceftriaxona, com um aumento ainda mais significativo, atingindo uma DDD de 2010,55. Os antimicrobianos meropenem, vancomicina e piperacilina + tazobactam também figuraram como relevantes nesta fase, com DDDs de 1592,22, 722,72 e 704,82, respectivamente.

**Tabela 1 - Relação de consumo de antimicrobianos, expressos em DDD/1000 pacientes-dia no Hospital, durante primeira e segunda onda da COVID-19.**

Classificação Terapêutica ATC	Antimicrobianos	Consumo (DDD)	
		Primeira onda COVID-19	Segunda onda COVID-19
J01C Antibacterianos beta lactâmicos, penicilinas.	Ampicilina-sulbactam (J01CA01)	0,00	175,28
J02A Antimicóticos para uso sistêmico	Anfotericina B (J02AA01)	7,04	29,38
J02A Antimicóticos para uso sistêmico	Anfotericina B lipossomal (J02AA01)	2,96	0,00
J01D Outros antibacterianos beta-lactâmicos	Cefepima (J01DE01)	1191,23	468,83
J01D Outros antibacterianos beta-lactâmicos	Ceftriaxone (J01DD04)	1352,01	2010,55
J01M Antibacterianos quinolonas	Ciprofloxacina oral (J01MA02)	59,23	43,39
J01M Antibacterianos quinolonas	Ciprofloxacina parenteral (J01MA02)	330,34	179,52
J01D Outros antibacterianos betalactâmicos.	Ertapenem (J01DH03)	12,63	19,55
J02A Antimicóticos para uso sistêmico	Fluconazol (J02AC01)	46,18	76,07
J01D Outros antibacterianos beta-lactâmicos	Imipenem-cilastatina (J01DH51)	225,61	147,96
J01M Antibacterianos quinolonas	Levofloxacino parenteral (J01MA12)	0,00	75,10
J01X Outros antibacterianos	Linezolida parenteral (J01XX08)	0,00	11,82
J01D Outros antibacterianos beta-lactâmicos	Meropenem (J01DH02)	1139,88	1592,22
J02A Antimicóticos para uso sistêmico	Micafungina (J02AX05)	134,66	180,96
J01C Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	Piperacilina-tazobactam (J01CR05)	1245,56	704,82
J01X Outros antibacterianos	Polimixina B (J01XB02)	9,49	91,72
J01X Outros antibacterianos	Teicoplanina (J01XA02)	0,00	28,21
J01X Outros antibacterianos	Vancomicina (J01XA01)	961,75	722,72

Fonte: Quaresma SMB, et al., 2024.



Ao comparar o consumo de antimicrobianos entre a primeira e segunda onda, constatou-se um notável aumento no consumo de determinados fármacos. A ceftriaxona, por exemplo, apresentou uma significativa elevação, passando de 1352,01 para 2010,55 DDD/1000 pacientes-dia. De maneira similar, o ertapenem também registrou um acréscimo de 12,63 para 19,55 DDDs/1000 pacientes-dia. Da mesma forma, o meropenem, micafungina e polimixina B apresentaram um incremento em seu consumo, com valores variando de 1139,88 para 1592,22 DDDs/1000 pacientes-dia, 134,66 para 180,96 DDDs/1000 pacientes-dia e 9,49 para 91,72 DDDs/1000 pacientes-dia, respectivamente.

Observou-se, adicionalmente, um aumento significativo no consumo de antimicóticos durante esse período. O fluconazol, por exemplo, teve seu consumo aumentado de 46,18 para 76,07 DDDs/1000 pacientes-dia, e a micafungina apresentou um expressivo crescimento de 134,66 para 180,96 DDDs/1000 pacientes-dia. De forma similar, o consumo de anforecina B fluconazol elevou-se de 7,04 para 29,38 DDDs/1000 pacientes-dia. Ademais, registrou-se que ampicilina + sulbactam, levofloxacino, linezolida e teicoplanina, que anteriormente não haviam sido utilizados durante a primeira onda da pandemia da COVID-19, foram, contudo, detectados em consumo durante a subsequente segunda onda.

## DISCUSSÃO

A pandemia da COVID-19 foi marcada pelo aparecimento de várias cepas do vírus SARS-CoV-2, que variavam entre si tanto na capacidade de transmissão quanto na severidade da infecção. Assim como o surgimento de novas variantes de preocupação (VoCs), as abordagens clínicas também foram alteradas de forma dinâmica com o advento de novas evidências científicas. Entretanto, uma das estratégias utilizadas durante quase todo o período pandêmico foi o emprego de antibioticoterapia empírica. Nossos dados demonstram que durante a segunda onda da COVID-19 os pacientes desenvolveram quadros clínicos mais graves, com conseqüente aumento da taxa de admissão hospitalar, do tempo de internação e da utilização de antimicrobianos (HE D, et al., 2023).

O período avaliado neste estudo engloba as duas ondas da COVID-19 que se apresentaram de forma bem marcada na cidade de Manaus, Brasil. Durante a primeira onda houve o predomínio da variante B.1.195, por outro lado, durante a segunda onda a variante dominante foi a P.1 (BUSS LF, 2021; COUTINHO RM, 2021; NAVECA FG, et al., 2021). Em nosso estudo, a unidade hospitalar teve média mensal de 138 admissões durante a primeira onda da COVID-19, entretanto na segunda onda ocorreu uma elevação para uma média de 240 admissões mensais. Além do aumento na taxa de internação, houve um aumento do tempo de permanência (11,7 e 23 dias, respectivamente), indicando uma maior gravidade dos pacientes.

Segundo o Ministério da Saúde, entre os Boletins Epidemiológicos nº 8 e 17 (abril a maio de 2020 – primeira onda da COVID-19), houve um aumento significativo no número de casos confirmados no Brasil, variando de 15.927 para 347.398, e no Amazonas de 804 para 28.802. O número de óbitos no estado durante esse período também subiu de 30 para 1.744 (BRASIL, 2020). Durante a primeira onda da pandemia, a alta taxa de infecção em Manaus levou a população a desenvolver a suposição de que a imunidade de rebanho havia sido alcançada (HE D, et al., 2023). No entanto, no fim de novembro, emergiu a variante Gamma P.1 do vírus SARS-CoV-2, de alta transmissibilidade, que se disseminou pela cidade rapidamente (NAVECA FG, et al., 2021).

Amostras coletadas em novembro de 2020 mostraram a presença da nova variante P.1, na qual apresenta mutação N501Y compartilhada com as variantes ALFA e BETA, caracterizando sua maior transmissibilidade, já as duas mutações na proteína S proporcionam a sua maior resistência à resposta imune (FARIA N, et al., 2021). Um fato marcante que evidenciou a percepção de uma nova variante circulante em Manaus foi o aumento de casos entre pacientes de 20 a 50 anos de ambos os sexos, que apresentavam quadros gravíssimos e evoluíam a óbito.

Esse alto nível de patogenicidade e virulência levou as unidades de saúde a entrarem em colapso devido à demanda excessiva de leitos para internação pela covid-19 (FREITAS AR, et al., 2021). Assim como evidenciado pelos nossos dados de admissão hospitalar, no decorrer da segunda onda da COVID-19 no Brasil, houve um aumento expressivo do número de casos e óbitos na cidade de Manaus-AM. Os Boletins

Epidemiológicos nº 40 e 48 do Ministério da Saúde, demonstraram que o número de novos casos e óbitos confirmados subiram drasticamente entre os meses de dezembro e janeiro, passando de 2.026 novos casos e 42 óbitos para 10.483 novos casos e 744 óbitos confirmados. Até o final do mês de fevereiro de 2021, esses números haviam sido reduzidos para 4.861 novos casos e 306 óbitos, de acordo com o Boletim Epidemiológico nº 52 (BRASIL, 2020). De acordo com Brasil (2020) no Boletim Epidemiológico nº 5 do Ministério da Saúde, publicado em 14 de março de 2020, foi elaborado no Brasil um plano de ação com medidas não farmacológicas para o controle da pandemia da COVID-19, com o objetivo de reduzir a transmissão do vírus e postergar a progressão da pandemia. Estas ações tinham como premissa o isolamento social. O estudo conduzido por Barreto ICHC, et al. (2021) teve como objetivo comparar indicadores sociodemográficos e de saúde entre as cidades de Manaus-AM e Fortaleza-CE. A análise do Índice de Permanência Domiciliar (IPD) revelou que o município de Manaus apresentou uma adesão ao isolamento social abaixo do esperado.

Essa baixa adesão pode ser diretamente associada ao aumento significativo no número de casos da COVID-19 e, conseqüentemente, ao aumento do número de óbitos durante ambas as ondas da pandemia. A constatação das conseqüências de uma adesão insuficiente ao isolamento social em Manaus, destaca a importância crítica dessa medida de saúde pública no controle da disseminação do vírus. O estudo de Nouvellet P, et al. (2021) demonstrou que o distanciamento social diminuiu significativamente a transmissão do SARS-CoV-2 em 73% dos países analisados. Quando a adesão ao isolamento social é negligenciada, observa-se um aumento no contato entre indivíduos, facilitando a propagação do vírus e a sobrecarga dos serviços de saúde.

Como conseqüência da pandemia da COVID-19 instalou-se um desequilíbrio nas prescrições e conseqüentemente no uso de antimicrobianos, mesmo se tratando de uma doença de origem viral (MURGADELLA-SANCHO A, et al., 2022). De modo geral, houve um aumento expressivo no consumo de antimicrobianos durante o período pandêmico com notável variação de DDDs entre as diferentes ondas de covid. No presente estudo, durante o período da primeira onda, observou-se um consumo predominante do antimicrobiano ceftriaxona (DDD de 1352,01), seguido por piperacilina-tazobactam (DDD de 1245,56), cefepima (DDD de 1191,23) e meropenem (DDD de 1139,88).

Enquanto na segunda onda, a ceftriaxona (DDD 1592,22) também configurou como o principal antimicrobiano consumido, seguido por meropenem (DDD de 1592,22), vancomicina (DDD de 722,72) e piperacilina + tazobactam (DDD de 704,82). Nossos dados revelam que em ambas as ondas da pandemia, o antimicrobiano mais consumido foi a ceftriaxona, uma cefalosporina de terceira geração de amplo espectro que possui atividade contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. A ceftriaxona é muito prescrita para o tratamento de infecções do trato aéreo inferior (RICHARDS DM, et al., 1984). Outros estudos também mostraram o aumento no consumo de ceftriaxona durante o período pandêmico (GRAU S, et al., 2021; UL MUSTAFA Z, et al., 2021; HAMIDI AA e YILMAZ S, 2021).

De acordo com Urbánek K, et al. (2007) o uso predominante de ceftriaxona pode representar um risco, uma vez que seu uso indiscriminado está associado com o aumento da incidência de enzimas beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), que conferem resistência a diversos antimicrobianos. Em nosso estudo, assim como no trabalho de Mesquita RF, et al. (2022) houve um aumento no consumo de piperacilina-tazobactam, muito prescrito para gram-negativos, e vancomicina, usado para gram-positivo. Este aumento pode estar correlacionado a uma maior incidência de infecções da corrente sanguínea relacionadas ao uso de cateteres (GRAU S, et al., 2021), uma vez que os pacientes permaneciam internados e utilizando dispositivos invasivos por mais tempo.

Ao prosseguir com a análise do consumo dos anti-infectivos, constatamos que o meropenem manifestou um padrão de elevado consumo ao longo das duas ondas distintas da pandemia. Essa dinâmica reflete a similaridade com as observações previamente delineadas por Mesquita RF, et al. (2022), os quais identificaram que durante esse período pandêmico, os agentes antimicrobianos preponderantemente empregados direcionaram-se para microrganismos Gram-negativos. Esse estudo reportou um notável aumento no uso de piperacilina-tazobactam e meropenem durante ambas as ondas da pandemia.

Khan S, et al. (2022) realizaram um estudo em países de alta renda que mostrou uma diminuição no uso de antimicrobianos após os primeiros meses de pandemia. Essa queda se deu após a divulgação de diretrizes que eram opostas ao uso constante desses medicamentos em pacientes com diagnóstico da COVID-19, justificando-se a diminuição no consumo de antimicrobianos, de forma geral, quando se compara as duas ondas pandêmicas. No presente estudo, uma notória elevação na utilização de agentes antimicóticos foi identificada na transição da primeira para a segunda onda da pandemia, o fluconazol teve seu consumo aumentado de 46,18 para 76,07 DDDs/1000 pacientes-dia, assim como a micafungina de 134,66 para 180,96 DDDs/1000 pacientes-dia e a anfotericina B de 7,04 para 29,38 DDDs/1000 pacientes-dia.

Tal constatação encontra suporte nas descobertas de um estudo conduzido por Grau S, et al. (2021) na região da Catalunha, o qual também reportou um substancial incremento no consumo desses agentes ao longo do ano de 2020. Esse fenômeno pode ser plausivelmente atribuído ao aumento da incidência de casos de candidemia e aspergilose invasiva durante o período pandêmico, conforme apontado por Kayaaslan B, et al. (2021). Além disso, de acordo com as observações de Kanj SS, et al. (2023), a incerteza associada ao diagnóstico influenciou os médicos a adotar uma abordagem cautelosa, resultando no início precoce da terapia antifúngica.

Esse padrão operacional culminou na instauração de um ciclo de utilização abrangente e indiscriminada de agentes antifúngicos. A principal limitação deste estudo é a ausência dos exames microbiológicos para confirmar a presença de coinfeção e a identificação dos agentes etiológicos, com seus respectivos padrões de susceptibilidade frente aos antimicrobianos. Dessa forma, impossibilitando averiguar se o consumo elevado de alguns antimicrobianos teve impacto no perfil de resistência de antimicrobianos e na microbiota do hospital. Ademais, o estudo é unicêntrico.

## CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 desencadeou um aumento no consumo de diferentes classes de antimicrobianos, com ênfase notável para cefalosporinas e beta-lactâmicos de amplo espectro, isso deve-se ao agravamento de casos hospitalizados envolvendo infecções oportunistas. Tais achados evidenciam a importância da vigilância cuidadosa e do monitoramento constante do consumo de antimicrobianos durante períodos de crise sanitária, como a decorrente da pandemia da COVID-19. A compreensão dos padrões de utilização dessas substâncias em contextos clínicos desafiadores, como a pandemia, é fundamental para garantir uma terapêutica eficaz e segura, mas também para mitigar o desenvolvimento de resistência bacteriana. Considerando os impactos duradouros da pandemia e a contínua evolução do cenário clínico, novos estudos e abordagens são necessários para promover um uso prudente e sustentável de antimicrobianos, assegurando, por conseguinte, a qualidade da assistência aos pacientes e a eficácia no controle das infecções hospitalares.

## REFERÊNCIAS

1. 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.
2. BARRETO ICHC, et al. Colapso na saúde em Manaus: o fardo de não aderir às medidas não farmacológicas de redução da transmissão da Covid-19. *Saúde em debate*, 2021; 45: 1126-1139.
3. BRASIL. Boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos>. Acessado em: 05 de junho de 2023.
4. BUEHRLE DJ, et al. Antibiotic consumption and stewardship at a hospital outside of an early coronavirus disease 2019 epicenter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020; 64(11): 10-1128.
5. 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.
6. CASTRO-LOPES 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.



7. COUTINHO RM, et al. Model-based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P.1 variant. *Communications Medicine*, 2021; 1(1): 48.
8. DE MORAES SS e BADIN, RC. Perfil do uso de antifúngicos sistêmicos em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de alta complexidade. *Research, Society and Development*, 2022; 11 (6): e4711628385-e4711628385.
9. FARIA N, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *Virological*, 2021; 372: 815-821.
10. FREITAS ARR, et al. The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and gender profile of COVID-19 mortality. *The Lancet Regional Health–Americas*, 2021; 1.
11. GARCIA-VIDAL C, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021; 27(1): 83–88.
12. GRAU S, et al. antimicrobial consumption among 66 acute care hospitals in Catalonia: impact of the COVID-19 pandemic. *Antibiotics*, 2021; 10(8): 943.
13. HAMIDI AA; YILMAZ, Ş. Antibiotic consumption in the hospital during COVID-19 pandemic, distribution of bacterial agents and antimicrobial resistance: A single-center study. *Journal of Surgery and Medicine*, 2021; 5(2): 124-127.
14. HE D, et al. Resolving the enigma of Iquitos and Manaus: A modeling analysis of multiple COVID-19 epidemic waves in two Amazonian cities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2023; 120(10): e2211422120.
15. HUGHES S, et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020; 26(10):1395–1399.
16. KANJ SS, et al. The battle against fungi: lessons in antifungal stewardship from COVID 19 times. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2023; 62(1):106846.
17. KAYAASLAN B, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Myc*, 2021; 64(9): 1083-1091.
18. KHAN S, et al. antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2022; 20(5): 749-772.
19. KOW CS, HASAN SS. Azithromycin in patients with COVID-19: Friend or foe? *Clinical Microbiology and Infection*, 2021; 27(1): 136-137.
20. KARAMI Z, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infectious Diseases*, 2021; 53(2): 102–110.
21. LANGFORD BJ, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2023; 29(3): 302-309.
22. 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-e0611527592.
23. MESQUITA RF, et al. Uso racional de antimicrobianos e impacto no perfil de resistência microbiológica em tempos de pandemia pela Covid-19. *Research, Society and Development*, 2022; 11(1): e58211125382-e58211125382.
24. MONNET DL, HARBARTH S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Eurosurveillance*, 2020; 25(45): 2001886.
25. MURGADELLA-SANCHO A; et al. Impact of the strategies implemented by an antimicrobial stewardship program on the antibiotic consumption in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2022; 43(9): 1292-1293.
26. NAVECA FG et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P. 1 emergence. *Nature medicine*, 2021; 27(7): 1230-1238.
27. NOUVELLET P, et al. Reduction in mobility and COVID-19 transmission. *Nature communications*, 2021; 12(1): 1090.

28. ONZI OS, et al. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 2011; 2(2): 20-25.
29. RIBEIRO AR, SOUSA NA. Besides the climate model, other variables driving the COVID-19 spread in Brazil. *The Science of the Total Environment*, 2020; 737: 140211.
30. RICHARDS DM, et al. Ceftriaxone: a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1984; 27: 469-527.
31. TANG Y, et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in immunology*, 2020; 11: 1708.
32. UL MUSTAFA Z, et al. antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN comprehensive clinical medicine*, 2021; 3(8): 1691-1695.
33. URBÁNEK K, et al. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 2007; 32(4): 403-408.