



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

Guilherme Foresti Shehadeh

**Análise da farmacoterapia antimicrobiana e corticosteróide em pacientes internados
por COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva**

Florianópolis
2023

Guilherme Foresti Shehadeh

Avaliação da farmacoterapia antimicrobiana e corticosteróide em pacientes internados por COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus

Florianópolis
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC

Shehadeh, Guilherme Foresti

Avaliação da farmacoterapia antimicrobiana e corticosteróide em pacientes internados por COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva / Guilherme Foresti Shehadeh ; orientador, Filipe Carvalho Matheus, 2023.

60 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Unidade de Terapia Intensiva. 3. Covid-19. 4. antibióticos. 5. corticóides. I. Matheus, Filipe Carvalho. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Guilherme Foresti Shehadeh

Avaliação da farmacoterapia antimicrobiana e corticosteróides em pacientes internados por COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 30 de Junho de 2023.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus
Orientador

Profa. Dra. Marina Rajiche Mattozo Rover
Membro Titular

Me. Guilherme Zirbel
Membro Titular

Bac. Rafaela Rafognatto Andrighetti
Membro Suplente

Florianópolis, 2023

Dedico este trabalho à todos que me apoiaram nesta
jornada e que nunca deixaram de torcer pelo me
crescimento

AGRADECIMENTOS

À minha família, meus pais, Ivone e Samir, e meu irmão André, que sempre acreditaram e estiveram ao meu lado nesses anos e apostaram todas suas fichas em mim, sendo guias essenciais nesta jornada.

Ao Cassam Bitar, que se mostrou essencial neste período, nunca me deixando desistir, sendo meu fã número 1, me mostra todos os dias que há bondade no mundo e me incentiva todos os dias à ser uma pessoa e profissional melhor.

Aos meus amigos, Heloisa, Daniel e Luca, que há muito tempo participam e acompanham minha trajetória, independente das condições e sempre estiveram ao meu lado nos momentos que mais precisava.

Aos meus amigos e colegas, Carolina e Lucas, que se tornaram tão próximos em condições tão distintas, que são modelos de profissionalismo e caráter e mostram que ser farmacêutico é, além de tudo, ser ético e humano.

Ao curso de Farmácia, especialmente ao discentes, que me acolheram nos últimos cinco anos e provaram ao Guilherme de dezessete anos que chegou assustado no primeiro dia de aula que jamais precisaria se sentir sozinho.

Ao meu orientador, Professor Filipe Carvalho Matheus, que me aceitou sob sua orientação e me ensinou e me guiou neste período quando, me dando liberdade para construir este trabalho como me sentia confortável.

À todos os profissionais, em especial Guilherme, Luiz, Leonardo e Natália que participaram de momentos distintos da minha jornada e foram mestres, com enorme paciência para me ensinarem tudo que podiam e me acolheram

E por fim, dedico especialmente este trabalho ao Sistema Único de Saúde, à saúde e pesquisa brasileira, e a todos seus profissionais, que nos últimos anos sofreram tanta descredibilização e ataques, e continuam trabalhando pela saúde das pessoas com recursos limitados.

RESUMO

Covid-19 é o termo utilizado para designar a doença respiratória causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). O agente etiológico se tornou rapidamente uma pandemia mundial, com mais de setecentos milhões de casos notificados, e com seis milhões e novecentas mil mortes confirmadas em decorrência da doença em todo o mundo. Sua patogenicidade é mediada principalmente por quimiocinas associadas ao edema intersticial, atividade neutrofílica e dano às células alveolares. Estes mecanismos são relacionados com os principais sintomas da doença, que em casos graves desenvolvem-se até síndromes respiratórias agudas graves (SRAG) e insuficiência respiratória aguda grave (IRpA). Estas manifestações clínicas, responsáveis pela internação dos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), que comumente necessitaram utilizar protocolos de ventilação mecânica (VM) e foram submetidos a extensos protocolos farmacoterapêuticos. Este estudo analisou a utilização de antibióticos, antifúngicos e corticóides, em um grupo de 165 pacientes internados na UTI do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, em Florianópolis, Santa Catarina. Para a análise destes dados foi realizada a coleta das prescrições das três classes de medicamentos nos prontuários físicos dos pacientes. A partir das coletas das prescrições foi realizada a categorização seguindo classificação ATC/DDD da Organização Mundial da Saúde (OMS), e o cálculo do índice de consumo médio de cada medicamento através da quantidade de fármaco administrado, pelos dias de utilização e quantidade de pacientes que utilizaram cada medicamento. Após análise, foi constatado que o uso da maioria dos medicamentos estava fora dos padrões considerados adequados. Porém, concluiu-se que a utilização destes medicamentos foi essencial na prevenção de infecções oportunistas, bem como pela diminuição da necessidade de VM, especialmente considerando o caráter emergencial das interações.

Palavras-chave: Unidade de Terapia Intensiva; Covid-19; antibióticos; antifúngicos; corticóides.

ABSTRACT

Covid-19 is the term utilized to designate the respiratory disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). The etiologic agent rapidly became a global pandemic, with more than seven hundred million of reported cases, and six million and nine hundred thousand confirmed deaths as a result of the disease in all the world. It's pathogenicity is mediated mostly by chemokines associated with interstitial edema, neutrophilic activity and damage to alveolar cells. These mechanisms are related with the main symptoms of the disease, which in severe cases develop into acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute respiratory failure. These clinical manifestations are responsible for the hospitalization of patients in Intensive Care Unit (ICU) that commonly need to utilize mechanical ventilation protocols (MVP) and that are submitted to extensive pharmacotherapeutic protocols. This study analyzed the utilization of antibiotics, antifungal and corticosteroids agents, in a group of 165 patients hospitalized in the ICU of Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, in Florianópolis, Santa Catarina. For the analysis of this data, prescriptions for the three classes of drugs were collected from the the patients' physical records. From the collect of prescriptions, the categorization was performed according to the ATC/DDD classification of the World Health Organization (WHO), and the calculation of the average consumption rate of each drug trough the amount of drug administered, the days of use and the number of patients who used each drug. After analysis, it was found that the use of mostly of the drugs was outside the standards considered appropriate. However, it was concluded that the use of these drugs was essential in prevent opportunistic infections, as well as reducing the need of MVP, especially considering the emergency character of the internations.

Keywords: Intensive Care Unit; Covid-19; antibiotics; antifungals; corticosteroids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01- Replicação viral de SARS-CoV-2 em células alveolares	14
Figura 02- Mecanismo de patogenicidade do SARS-CoV-2	16
Figura 03- Idade como fator crucial de risco no desenvolvimento de Covid-19	30
Figura 04- Índice de utilização médio de antibióticos intravenosos	39
Figura 05- Índice de utilização médio de antibióticos orais	39
Figura 06- Índice de utilização médio de antifúngicos parenterais	43
Figura 07- Índice de utilização médio de antifúngicos orais	44
Figura 08- Índice de utilização médio de corticóides parenterais	46
Figura 09- Índice de utilização médio de corticóides orais	46
Figura 10- Recomendação no uso de corticóides	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 01- Frequência de diagnóstico	32
Quadro 02- Classificação AWaRe de antibióticos utilizados	35
Quadro 03- Avaliação da utilização média, tempo de administração e quantidade de pacientes que utilizaram antibióticos	37
Quadro 04- Avaliação da utilização média, tempo de administração e quantidade de pacientes que utilizaram antifúngicos	42
Quadro 05- Avaliação da utilização média, tempo de administração e quantidade de pacientes que utilizaram corticóides	45
Quadro 06- Comparação do Índice de Utilização e dias de uso de corticóides	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 01- Idade média da população de estudo	29
Tabela 02- Frequência do tempo de internação	31
Tabela 03- Desfecho dos pacientes internados	33
Tabela 04- Tipo de desfecho final das internações	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Covid-19- Doença do Coronavírus-19

ECA2- Enzima conversor de angiotensina-2

IL- Interleucina

INF- γ - Interferon gama

IRAS- Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

IRpA- Insuficiência Respiratória Aguda

MERS-CoV- Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio

OMS- Organização Mundial de Saúde

SARS-CoV-1- Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV-2- Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SRAG- Síndrome Respiratória Aguda Grave

TNF- α - Fato de Necrose Tumoral alfa

+ssRNA- RNA senso positivo

-ssRNA- RNA senso negativo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 COVID-19	13
1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	16
1.3 CUIDADOS A PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19	18
1.4 FARMACOTERAPIA NO TRATAMENTO DE COVID-19	19
1.5 ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DE COVID-19	20
1.6 CORTICÓIDES NO TRATAMENTO DE COVID-19	22
2 OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3 METODOLOGIA	25
3.1 LOCAL DE ESTUDO	25
3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	25
3.3 DADOS COLETADOS	25
3.4 ANÁLISE DOS DADOS	26
3.5 AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS	27
3.6 ASPECTOS ÉTICOS	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1 ANÁLISE DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	29
4.2 AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA	30
4.3 ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS	33
4.4 ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTIFÚNGICOS	41
4.5 ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE CORTICÓIDES	45
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	50
6 REFERÊNCIAS	52
7 APÊNDICES	59

1 INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19

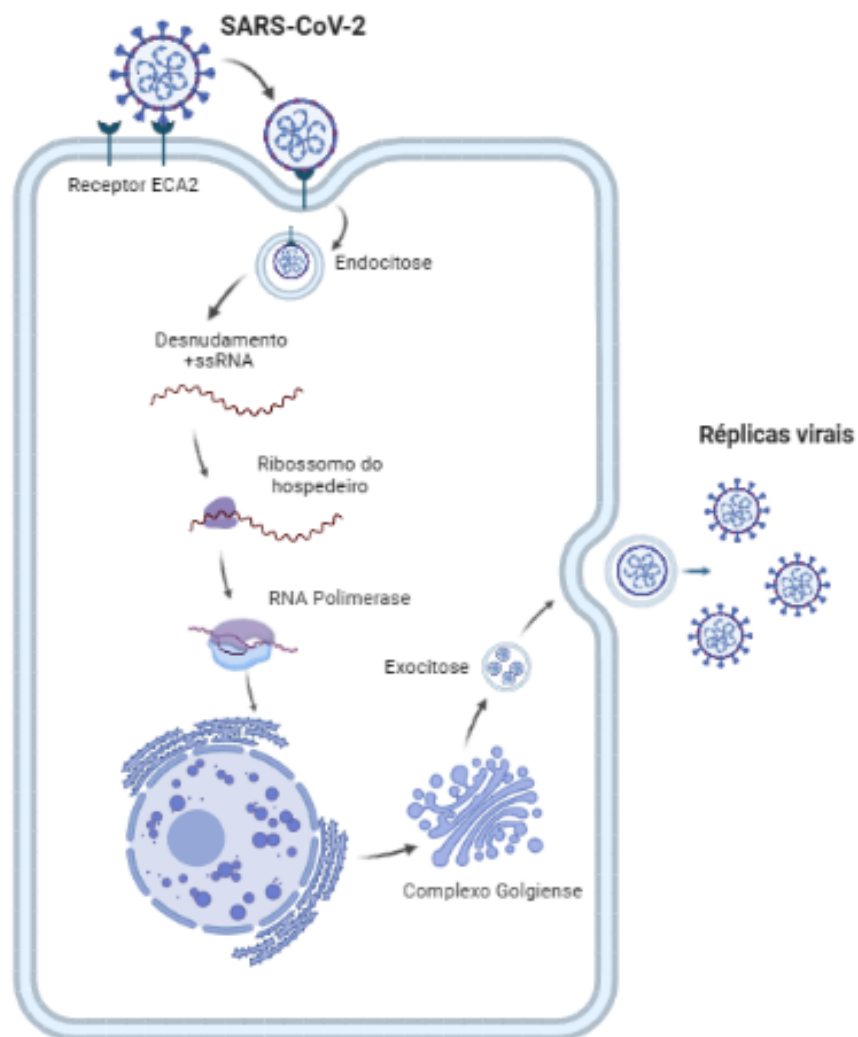
Covid-19 é o termo utilizado para designar a doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2. Este faz parte da família *Coronaviridae*, composta por outros agentes envelopados de RNA causadores de complicações respiratórias em diversos mamíferos, que podem desenvolver desde resfriados comuns até síndromes respiratórias agudas graves (SRAG). Outros vírus causadores de síndromes respiratórias da mesma família já foram identificados nas últimas décadas, como o responsável pela síndrome respiratória aguda, o SARS-CoV-1, que atingiu o sudeste asiático e foi identificada pela primeira vez em 2003 na cidade de Guangdong na China, e também o causador da síndrome respiratória do Oriente Médio, o MERS-CoV, identificado pela primeira vez em 2012 na Arábia Saudita (JONES *et al.*, 2020).

Sua transmissão se dá principalmente pela dispersão de aerossóis expelidos pelo indivíduo infectado, sendo o contato direto a via mais comum de contágio (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021). O contato com pertences ou materiais de um indivíduo doente também demonstra potencial infectante, no entanto, com menor taxa de transmissão. A transmissão vertical, via água ou via alimentos, se mostraram pouco efetivas na difusão da doença e de menor preocupação epidemiológica (JONES *et al.*, 2020; MORENO *et al.*, 2020). Por se tratar de uma doença respiratória, sua taxa de transmissão, também conhecida como R0, acendeu rapidamente, tornando-se assim superior à diversas doenças respiratórias causadas por vírus, aumentando o alerta sobre o crescimento no número de casos (RAHMAN *et al.*, 2021).

Ao entrar no organismo do indivíduo saudável pela via respiratória, o vírus sofre incubação de aproximadamente cinco dias no trato respiratório superior até encontrar seu sítio de infecção principal, se concentrando especialmente nas células epiteliais dos alvéolos pulmonares. Para realizar a interiorização do vírion, a glicoproteína de superfície viral, conhecida como proteína *spike*, se liga nos receptores de membrana da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) celular e por alteração conformacional da estrutura da proteína de superfície, permite a endocitose do patógeno e o desnudamento da partícula viral. A partir de seu desnudamento, o RNA senso positivo (+ssRNA) do vírus fica disponível no

citoplasma celular para que os ribossomos do hospedeiro infectado traduzam o código genético do vírion em proteínas de RNA polimerase viral. Estas, leem novamente a fita de +ssRNA buscando gerar fitas de RNA senso negativo (-ssRNA), que serão utilizadas pela RNA polimerase para sintetizar novas fitas de +ssRNA, destinadas ao retículo endoplasmático rugoso, para que sejam lidos por ribossomos do hospedeiro e novas partículas virais sejam formadas e prontamente destinadas ao complexo golgiense e exocitadas por vesículas secretoras (Figura 1) (RAHMAN *et al.*, 2021) (GRISARD, 2022).

Figura 01: Replicação viral de SARS-CoV-2 em células alveolares



Created in BioRender.com 

Esquema ilustrativo simplificado do processo de replicação viral nas células alveolares. Fonte: Adaptado de Rahman *et al.*

Após o processo de replicação e colonização celular pelo SARS-CoV-2, o paciente infectado pode não apresentar nenhum sintoma respiratório - sendo

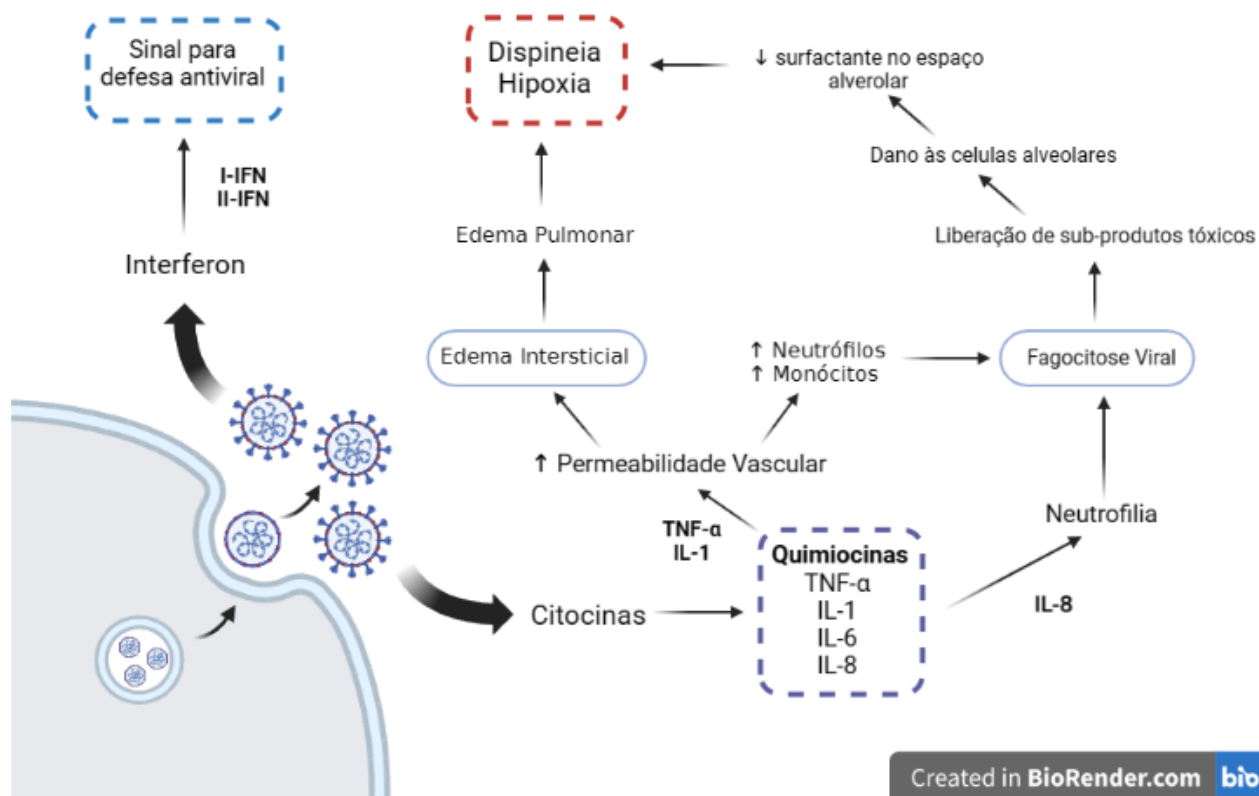
considerado assintomático, podendo também apresentar poucos sintomas, tosse leve, febre e perda do paladar e olfato ou até sintomas mais graves, como dificuldade respiratória e angina. Independente da sintomatologia do paciente, indivíduos infectados, mesmo assintomáticos são vetores do vírus e podem transmiti-los para outras pessoas (CHAMS *et al.*, 2020).

Ao penetrar na célula do hospedeiro, o vírus desencadeia mecanismos de resposta inflamatória aguda, resultando no recrutamento de linfócitos T auxiliares produtores de interleucinas (IL) e interferon (INF)-gama (INF- γ). A célula alveolar danificada pela infecção viral também libera compostos intra e extracelulares na progressão do processo inflamatório, convocando outras células inflamatórias associadas à resposta imunológica exacerbada, podendo desenvolver dano celular e tecidual a longo prazo (WU *et al.*, 2020). O estudo de Wu e colaboradores (2020) também demonstrou o aumento de mediadores pró-inflamatórios no sangue periférico de pacientes diagnosticados por Covid-19.

INF apresentam atividade parácrina que, ao serem liberados, podem atuar de maneira sinalizadora para células circundantes, preparando-as para uma possível infecção viral mediada de forma majoritária por IFN do tipo II, e também por ação antiviral via JAK-STAT (via de transdução e ativação intracelular de sinal por meio da proteína janus quinase associado à diversas alterações biológicas, especialmente em processo inflamatórios) de estimulação nuclear por IFN do tipo I (Figura 2) (COCCIA, E. M; BATTISTINI, A., 2015) (HUANG *et al*, 2022).

O dano causado às células alveolares durante a infecção viral também estimula macrófagos a secretarem citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, em especial IL-1 e o fator de necrose tumoral (TNF- α), responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular, recrutamento de células leucocitárias e aumento da expressão de moléculas de adesão. A IL-8 também é liberada por macrófagos presentes no sítio de infecção e está associada com o recrutamento de células imunes, em especial leucócitos e monócitos. O aumento da permeabilidade vascular e do processo inflamatório visando a proteção do restante do tecido saudável pode causar sintomas clínicos associados à infecção por SARS-CoV-2, como o reflexo de tosse seca (em função da inflamação e estimulação de nervos pulmonares) dispneia, hipoxemia e oxigenação alveolar deficiente (devido ao edema decorrente do aumento de permeabilidade vascular) e principalmente insuficiência respiratória aguda (IRpA) (Figura 2).

Figura 02: Mecanismo de patogenicidade do SARS-COV-2



Esquema ilustrativo do processo de patogenicidade viral nas células alveolares, com ênfase nos processos bioquímicos responsáveis pelo desenvolvimento dos sintomas graves da Covid-19. Fonte: Adaptado de Rahman *et al.*

1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os casos iniciais de Covid-19 foram identificados na cidade chinesa de Wuhan, na província de Hubei. A hipótese mais aceita do surgimento desta nova infecção envolve a presença de animais silvestres não domesticados vivos, como pangolins, ratos, cavalos e morcegos, em mercados públicos de alimentos, facilitando o contato entre cepas selvagens com potencial infeccioso e o ser humano, permitindo o desenvolvimento da doença, sendo pouco provável que o consumo da carne destes animais -hipótese inicial durante os primeiros meses de pandemia- serviu como fonte direta da doença (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021).

As primeiras notificações da doença ocorreram no dia 31 de dezembro de 2019 pelo sistema de saúde local como casos de pneumonia causadas por agente etiológico desconhecido. E já na primeira semana de 2020, mais de quarenta pessoas foram identificadas como casos suspeitos sendo que cerca de 25% destas apresentavam a forma grave da doença (WHO¹, 2020).

O primeiro caso no Brasil ocorreu no dia 26 de fevereiro, sendo diagnosticado em um homem de 60 anos, que apresentou sintomas característicos da doença

após uma viagem ao continente europeu. Em menos de uma semana, mais de uma centena de casos suspeitos estavam sob observação em mais da metade dos estados brasileiros. Rapidamente a transmissão comunitária alcançou todas as cinco regiões do país, dificultando o trabalho das equipes de saúde (DE MELO *et al.*, 2020).

Em 11 de março do mesmo ano, a Organização Mundial da Saúde classificou a Covid-19 como uma pandemia mundial devido sua alta taxa de contágio, a velocidade em que a doença se espalhou e a gravidade com a qual alguns pacientes infectados se encontravam (WHO², 2020), em especial idosos e pessoas com comorbidades cardiorrespiratórias prévias.

Em menos de um ano de pandemia, os casos suspeitos e diagnosticados de Covid-19 ultrapassavam a marca de 84 milhões de infectados e cerca de 2 milhões de óbitos associados à doença (WHO², 2022), sendo o Brasil responsável por mais de 7 milhões e meio de diagnósticos e quase 200 mil mortos (WHO³, 2023).

Ao final de 2021, mais de 300 milhões de casos já haviam sido identificados em todo o mundo e cerca de 5 milhões e 500 mil pessoas foram à óbito em decorrência de complicações pela doença. No mesmo período, o continente americano foi responsável por cerca de 36,34% (111.725.113) dos casos confirmados, no entanto 44,03% (2.437.230) de todos os óbitos no mesmo período ocorreram no continente (WHO⁴, 2023).

No dia 05 de maio de 2023, o diretor geral da Organização Mundial de Saúde (OMS), seguindo as orientações do Comitê Emergencial de Covid-19, declarou o fim da pandemia e como uma emergência de saúde global (WHO⁵, 2023). Após 1150 dias, mais de 765 milhões de casos foram confirmados e notificados, e cerca de 6,9 milhões de pessoas foram à óbito confirmado por infecção de SARS-CoV-2 (UN, 2023).

Países em desenvolvimento e sub-desenvolvidos enfrentaram dificuldades na obtenção de insumos farmacêuticos e matérias primas de saúde durante os dois primeiros anos de pandemia, aumentando o risco da população atingida e dificultando o trabalho das equipes de saúde locais. Estas dificuldades se traduzem em desigualdades, tanto a nível individual quanto coletivo, sendo necessário a implementação de medidas coordenadas no controle, diagnóstico e tratamento da doença, de forma a diminuir essas desigualdades, bem como a identificação e o cuidado à grupos mais vulneráveis, a garantia de métodos de diagnóstico e

acessibilidade de tratamento (AGUILAR-PALACIO *et al.*, 2021). Esta iniquidade deve ser considerada também quando avaliamos o desenvolver da pandemia de Covid-19 dentro de grandes centros urbanos nacionais, como a cidade de São Paulo. Ribeiro *et al.* (2021) avaliou os óbitos nos primeiros sete meses de pandemia na capital paulista e demonstrou que a maioria dos pacientes que vieram à óbito (56,1%) tinham até sete anos de escolaridade, e que pessoas negras e pardas possuíam taxas de mortalidade maiores que pessoas brancas, 81% e 45%, respectivamente. Não apenas diferenças socio-econômicas foram fatores fundamentais no aumento do risco de desenvolvimento da doença pela população, a ausência de políticas públicas federais bem estruturadas no combate da pandemia e no cuidado de pacientes portadores de comorbidades também foram fatores essenciais no maior risco do desenvolvimento de formas graves da doença. Pontes e colaboradoras (2023) demonstraram que além da crise econômica e de saúde e ausência de políticas públicas de manejo da pandemia, medicamentos de uso comum para doenças crônicas, como salbutamol, losartana e metformina sofreram aumento de preço nos primeiros quatro meses de pandemia, tornando assim mais dificultoso o manejo das condições pré-existentes e aumentando o risco de complicações em contatos com pacientes positivos por Covid-19.

1.3 CUIDADOS A PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são capazes de fornecer atendimento de alta complexidade, sendo considerado o setor de referência dentro do hospital para o cuidado de enfermidades graves. Sua principal finalidade é atender pacientes críticos, através da atenção multiprofissional acentuada, constante e especializada, utilizando tecnologias específicas e com equipamentos de tecnologia avançada.

Apesar da majoritariedade das pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 não desenvolverem sinais e sintomas graves, evoluindo apenas para agravos leves de cuidados ambulatoriais, cerca de 5% dos pacientes necessitam de admissão à UTI e cerca de 2,3% necessitaram de protocolos de ventilação mecânica (HUESPE *et al.*, 2021). Além disso, em casos de internação grave, pacientes de Covid-19 podem desenvolver complicações significativas a longo prazo podendo progredir para comorbidades crônicas, como distúrbios respiratórios, cardíacos e de saúde mental (CUTLER; SUMMERS, 2020). O monitoramento ininterrupto durante a

interação de um paciente na unidade, com suporte e tratamento intensivo é outro diferencial do setor.

Com a introdução de novas tecnologias, o envelhecimento da população brasileira, o aumento no número de diagnósticos de doenças crônicas e a gravidade dos casos internados, o cuidado intensivo vem se tornando cada vez mais complexo e custoso para o sistema de saúde, sendo a busca por efetividade clínica e melhor custo-benefício, processos essenciais no cuidado aos pacientes. Uma das maneiras de avaliar estes processos, é estimar indicadores de qualidade na assistência à saúde, e a criação de indicadores clínicos (REWA *et al.*, 2018). Estes quantitativos são maneiras de avaliar periodicamente os dados coletados, revelando se o processo de cuidado obteve resultados positivos desejáveis ou indesejáveis, permitindo examinar a qualidade do serviço de saúde, demonstrando a capacidade do serviço prestado, que possa diretamente afetar a assistência (GHIRALDELLI *et al.*, 2021; SÁNCHEZ LÓPEZ *et al.*, 2021). Pérez-Acosta e colaboradores (2021), puderam reconhecer e demonstrar em seu estudo realizado em uma UTI de atendimento a pacientes com Covid-19, por meio da análise de indicadores de qualidade no cuidado respiratório, a ocorrência da queda da capacidade da assistência prestada durante o período de pandemia. Os autores identificaram um aumento das taxas de pneumonia associada à ventilação mecânica (VM) e das taxas de intubação e extubação. Como resultado do estudo, foi possível estabelecerem novas medidas e mudanças dentro do cenário alvo, com o objetivo de garantir a mesma qualidade assistencial que possuíam anteriormente à pandemia (SANTOS LIMA, 2013).

1.4 FARMACOTERAPIA NO TRATAMENTO DE COVID-19

A farmacoterapia busca conciliar conceitos de farmacologia, fisiologia e patologia, bem como outras ciências da saúde, com o objetivo de selecionar e monitorar a administração de medicamentos em pacientes. Em ambiente clínico crítico, o acompanhamento se demonstra essencial na otimização do tratamento e diminuição de potenciais complicações. Este pode ser feito através da seleção de medicamentos adequados conforme condições clínicas do paciente, gravidade da doença, diretrizes clínicas estabelecidas, busca de uma terapia individualizada, seguindo as características específicas que cada paciente apresenta durante sua internação, e também o constante monitoramento e ajustes de doses no controle de

efeitos terapêuticos, conforme a evolução do paciente, os parâmetros laboratoriais e clínicos e reduzir o desenvolvimento de efeitos tóxicos dos medicamentos (AOYAMA, 2018).

1.5 ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DE COVID-19

Antimicrobianos são medicamentos amplamente utilizados em todos os níveis de assistência em saúde, sendo um dos principais grupos de medicamentos prescritos em diversos níveis de assistência à saúde, utilizados especialmente no combate à infecções bacterianas e fúngicas (OCHOA *et al.*, 2020). Sua utilização vem sendo de grande importância no controle da doença, principalmente em termos de cuidado com pacientes internados em UTI, visto que estes apresentam alta taxa de aquisição de infecções secundárias (MORRIS *et al.*, 2022). Espera-se um uso elevado de antimicrobianos neste nível de complexidade em razão da gravidade das doenças tratadas e das múltiplas e frequentes intervenções aos pacientes, podendo acarretar num maior risco de exposição à microrganismos patogênicos. Porém, é importante ressaltar que há utilização inadequada ou desnecessária destes fármacos, chegando a 25% até 50% nos hospitais, gerando processos conhecidos como pressão seletiva à bactérias portadoras de genes ou plasmídeos de resistência, aumentando o risco à vida do paciente já fragilizado, elevando os custos financeiros de recursos materiais e principalmente de recursos humanos da instituição (DA SILVA *et al.*, 2021).

A utilização de antimicrobianos em UTI, em especial em situações como a da pandemia de Covid-19, requer um acompanhamento farmacoterapêutico e microbiológico especial (WIRZ *et al.*, 2018), em busca da avaliação dos indicadores de eficiência no tratamento e cuidados dos pacientes, na prevenção de desenvolvimento de possíveis organismos resistentes e na precaução de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) (BAKER *et al.*, 2022) (O'TOOLE, 2021), bem como no controle do uso racional de medicamentos.

A avaliação da antibioticoterapia utilizada em pacientes de UTI tem por objetivo a busca de estratégias mais eficientes no cuidado ao paciente, como possíveis interações medicamentosas (ANDERSON, R. *et al.*, 2010) (YILANCIUGLU, K., 2019), como demonstrado por Paula e colaboradores (2022), onde a utilização de macrolídeos em casos de SARS-CoV-2 apresentou efeito imunomodulador com atividade antiviral. Em um estudo realizado em Madrid,

pacientes que foram submetidos a protocolos de ventilação mecânica por pelo menos cinco dias, apresentaram uma incidência de infecções maior (93,3%) do que indivíduos hospitalizados na UTI não submetidos ao mesmo procedimento (51,2%), sendo que coinfeções são descritas na literatura em menor proporção (8,4%) (CORDEIRO DE ABREU; BRANDÃO; SILVA, 2021). O mesmo estudo ressalta a importância de um monitoramento constante a fim de prescrever uma antibioticoterapia o mais breve possível, visto que a mortalidade em pacientes que apresentaram coinfeção era maior do que pacientes que não apresentavam infecções concomitantes no momento da admissão hospitalar.

O *Centers for Disease Control and Prevention* (do inglês, Centro de Controle e Prevenção de Doenças) dos Estados Unidos relata também o aumento no risco de infecções fúngicas em pacientes acometidos pela infecção do SARS-CoV-2. O maior risco de aquisição destas infecções também é associado à atuação do vírus no sistema imune, bem como na utilização de medicamentos preconizados para Covid-19, como corticóides (CDC, 2022).

Os principais fungos notificados em pacientes positivos para Covid-19 foram *Aspergillus* sp., *Candida* sp. e *Mucor* sp., sendo importante o controle da morbi-mortalidade causada por esse grupo de organismos, especialmente em populações imunossuprimidas. A quantidade inferior de medicamentos antifúngicos e dificuldade no acesso desses medicamentos ascende um alerta no tratamento deste tipo de infecção (HOENIGL, 2022).

A utilização e efetividade de terapia antimicrobiana em paciente diagnosticados com Covid-19 ainda é um tema em discussão desde o decreto inicial da pandemia, com a principal justificativa o maior risco de infecções oportunistas hospitalares em pacientes internados (MORRIS *et al*, 2022). A literatura relata casos de co infecções em doenças causadas por SARS-CoV-2, porém, o uso indiscriminado de antimicrobianos é comum, especialmente ambientes hospitalares, podendo desencadear problemas futuros, principalmente em tratamentos empíricos (BENDALA ESTRADA, A. D., *et al*, 2021), sendo de suma importância o desenvolvimento e publicações de mais estudos sobre o assunto.

1.6 CORTICÓIDES NO TRATAMENTO DE COVID-19

Corticóides são importantes agentes terapêuticos, de alta complexidade clínica, com ação celular nuclear, utilizados principalmente em doenças inflamatórias e supressão da ação indesejada do sistema imunológico, sendo associado com diversos efeitos adversos e interações medicamentosas (WILLIAMS, 2018). Clinicamente seu uso é bem consolidado em doenças reumáticas, de caráter autoimune, alérgicas e respiratórias, em especial a asma, onde corticoides inalatórios tornaram-se a base da farmacoterapia para estas doenças (HEFFLER *et al.*, 2018).

Sua atividade anti-inflamatória se dá principalmente pelo bloqueio da cadeia do ácido araquidônico, com inibição de ciclooxygenases e fosfolipases, responsáveis pela produção de prostaglandinas e prostaciclina pró-inflamatórias, inibição de TNF- α , INF- γ e supressão da atividade de células T. Efeitos sistêmicos também incluem a vasoconstrição, diminuição da permeabilidade vascular e recrutamento de proteínas associadas à atividade anti-inflamatória (OLIANI; GIL, 2006). Efeitos colaterais associados ao uso de medicamentos corticoides incluem, antagonismo de anti-hipertensivos diuréticos associada à hipocalcemia (KOLKHOF; JOSEPH; KINTSCHER, 2021) resultando em osteoporose, toxicidade causada por inibição de enzimas hepáticas associada ao uso de antifúngicos (NIWA; IMAGAWA; YAMAZAKI, 2014) e hiperglicemia devido ao antagonismo da ação periférica da insulina (BONAVENTURA; MONTECUCCO, 2018).

Pacientes internados por complicações causadas por Covid-19 apresentam em sua maioria sinais e sintomas característicos de SRAG, em parte promovido pela resposta inflamatória mediada pela ação inata de células imunes, diretamente responsável pelo dano causado nos alvéolos pulmonares. Batilha e colaboradores (2022) sugerem que a utilização de corticóides no manejo de pacientes com Covid-19, diminuindo o desenvolvimento de SRAG e o dano pulmonar. Bem como, Chaudhuri e colaboradores (2021) avaliam a utilização de terapias envolvendo corticoides em comparação com terapias convencionais ou placebos no tratamento de Covid-19 e casos de síndromes respiratórias agudas não associadas à infecção por SARS-CoV-2. Em seu estudo, diversos medicamentos, dosagens e outras intervenções clínicas são avaliadas e concluiu-se que corticoides apresentam efetividade na redução da mortalidade de pacientes positivos para Covid-19 e demonstrou uma redução na duração da ventilação mecânica destes pacientes. Já

em sua revisão de literatura, Wagner e colaboradores (2021) avaliam a utilização de corticoides de efeito sistêmico em pacientes positivos para SARS-CoV-2 independente da gravidade da doença e evidenciaram a redução da mortalidade de pacientes sintomáticos hospitalizados, sem trazer evidências sobre redução efetiva do uso de ventilação mecânica (WAGNER *et al.*, 2021).

Sugere-se que a utilização de corticóides em pacientes internados por Covid-19 é benéfica, podendo reduzir a resposta inflamatória pulmonar, diminuindo os riscos de SRAG, diminuição do tempo de internação médio quando administrado em dosagens e períodos adequados, aumentando a preservação dos órgãos afetados pela amenização de lesões imunopatológicas decorrente da infecção e prevenção do desenvolvimento de comorbidades associadas, como doença obstrutiva crônica (BATILHA *et al.*, 2022)

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em setembro de 2020, publicou a diretriz denominada “*A living WHO guideline on drugs for covid-19*”¹, acerca do uso de medicamentos recomendados no tratamento de Covid-19, sendo os corticoides a principal classe abordada na diretriz. A recomendação se dá em pacientes em estado grave ou crítico, onde a principal abordagem farmacoterapêutica recomendada a dexametasona 6 mg, via oral ou intravenosa, de uso diário por 7 à 10 dias. Outras abordagens incluem: hidrocortisona 50 mg, intravenosa, 6h/6h durante 7 à 10 dias, metilprednisolona 10 mg, intravenosa, 6h/6h durante 7 à 10 dias ou também a prednisona 50 mg, via oral, uso diário durante 7 à 10 dias (LAMONTAGNE *et al.*, 2020).

¹ Do inglês, “A diretriz viva da Organização Mundial da Saúde nos medicamento para covid-19”, documento elaborado pela OMS para padronização de drogas corticosteróides utilizaram no tratamento da doença respiratória causada pela infecção do vírus SARS-CoV-2.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a farmacoterapia de medicamentos antimicrobianos e corticoides em pacientes positivos para o vírus da COVID-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva de Hospital Universitário, em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar perfil de uso farmacoterapêutico de antimicrobianos e/ou corticoides;
- Analisar as características sociodemográficas e epidemiológicas dos pacientes, identificando óbitos ocorridos, faixa etária prevalente e características da internação;
- Analisar os indicadores de consumo de antimicrobianos e/ou corticoides pelos pacientes internados;
- Analisar os desfechos clínicos na perspectiva do uso de antimicrobianos e/ou corticoides.

3 METODOLOGIA

3.1 LOCAL DE ESTUDO

Os dados de estudo foram coletados entre os meses de novembro de 2022 a março de 2023, no banco de dados da UTI, do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, na cidade de Florianópolis, presente no Estado de Santa Catarina, localizado na região do Sul do Brasil. O Hospital é de caráter público e classificado como de médio porte, sendo que o número de leitos destinados exclusivamente aos pacientes com COVID-19 alcançou um máximo de 20 leitos e um mínimo de 12 leitos ativos, variando conforme a demanda.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi constituída por 505 pacientes internados na UTI respiratória admitidos no período de 01 março de 2020 a 31 dezembro de 2021 (período de encerramento da referida UTI), com idade igual ou superior a 18 anos e com internação superior à 24 horas. Foram considerados como critérios de exclusão, pacientes que foram transferidos para outras unidade em menos de 24 horas, menores de 18 anos ou com internações não relacionadas à infecção por SARS-CoV-2. Pacientes que receberam alta e retornaram para a UTI após 24 horas foram consideradas internações distintas e analisadas de forma distinta, da mesma maneira que se o paciente retornou para a Unidade em menos de 24 horas após alta, sua internação foi considerada apenas uma e avaliada de forma contínua. Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, obtivemos um total de 497 pacientes totais. Para o cálculo amostral final, utilizou-se com uma margem de erro de 5% e nível de confiança de 95%. Totalizou 165 internações, com avaliação dos prontuários de cada um dos pacientes selecionados aleatoriamente por randomizador online.

3.3 DADOS COLETADOS

Dentro do prontuário físicos de cada paciente internado, alguns dados de interesse foram obtidos. Estes dados englobam informações demográficas, sociais e clínicas dos pacientes e serão classificadas como variáveis quantitativas discretas (QTD)- conjunto numerável de valores possíveis dentro da amostra-, qualitativas nominais (QLN)- variáveis sem ordem correta entre seus valores-, ou qualitativas

ordinais (QLO)- variáveis passíveis de ordenação entre seus valores, de maneira crescente-. Estes dados serão organizados e descritos da seguinte maneira:

- Sexo (QLN): definido como masculino ou feminino;
- Idade (QTD): número de anos do indivíduo durante a internação;
- Diagnóstico médico (QLN): relacionado com a identificação da doença diagnosticada durante a internação;
- Tempo de internação (QTD): refere-se ao tempo de permanência do paciente na UTI;
- Tipo de alta (QLO): descreve se o paciente recebeu alta da UTI para determinado setor na instituição, se foi transferido para outra instituição ou se foi à óbito;
- Ventilação mecânica (QTD): aplica-se ao paciente em uso de aparelho de ventilação mecânica de modo contínuo ou intermitente, em qualquer modalidade, com ou sem tubo endotraqueal (CPAP, BIPAP, desmame);
- Antibióticos (QTD): Avaliação da utilização da utilização de antibióticos durante a internação na UTI;
- Antifúngicos (QTD): Avaliação da utilização da utilização de antifúngicos durante a internação na UTI;
- Corticoides (QTD): Avaliação da utilização da utilização de corticóides durante a internação na UTI;

Ao final, os dados coletados serão digitados e armazenados no software digital Excel.

3.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram distribuídos em uma planilha eletrônica criada a partir do programa Microsoft Excel®, com o intuito de organizar as informações coletadas durante todo o estudo e facilitar o processo de pesquisa e análise do investigador, sendo posteriormente realizada a análise estatística dos dados coletados. Os desfechos foram classificados como óbito e não óbito. O tratamento estatístico dos dados foi realizado com o auxílio do programa estatístico GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego CA, EUA) para Windows. A apresentação dos resultados ocorreu pela estatística descritiva através das distribuições absoluta e

relativa (n - %), bem como de variabilidade (desvio padrão). Bem como a aplicação do teste t de Student não pareado conforme adequação. Foi considerado significativo valor de $p < 0,05$.

3.5 AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Para a análise da utilização medicamentos administrados na Unidade, foi utilizado como base o sistema ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical and Defined Daily Dose*)².

A fim de estimar a utilização dos medicamentos, foi realizado cálculos de cada paciente. O primeiro passo para a avaliação foi classificar cada medicamento administrado conforme a via em que o mesmo foi administrado, sua classificação ATC, bem como a DDD predita (Apêndice A). Com isso, pode-se classificar todos fármacos e dividir o consumo diário de cada fármaco com a DDD predita pela Organização Mundial da Saúde para obter a Média Diária da Dose (DDDs).

$$DDDs = \text{consumo diário do fármaco (g ou mg)} / \text{DDD padronizada}$$

Para avaliar o consumo médio de cada paciente individualmente durante toda sua internação, realizamos o cálculo de Índice de Utilização de Medicamentos (DUI), que consiste na soma de todas as DDDs de determinado fármaco do paciente dividido pelos dias de internação em que o medicamento foi utilizado.

$$DUI = \text{DDDs} / \text{dias reais de medicação}$$

Em busca de determinar o consumo médio dentro da amostra para cada medicamento, realizamos a soma de todas as DUI dos pacientes que utilizaram o fármaco e dividimos pelo número de pacientes que utilizaram este medicamento, obtendo o resultado em média mais ou menos desvio padrão (DUI_m).

$$DUI_m = \text{DUI de todos pacientes} / \text{número de pacientes que utilizaram o medicamento}$$

² Do inglês, "Anatômico-Terapêutico-Química e Dose Diária Definida" a sigla refere-se ao sistema elaborado pela Organização Mundial de Saúde que busca classificar os medicamentos com base na aplicabilidade terapêutica de fármacos, via de administração e dose média efetiva em pacientes adultos.

A Organização Mundial da Saúde concluiu que o uso de medicamentos é racional e adequado quando o DUI ou DUIm é próximo de 1, sendo aceito variações próximas, entre 0,9 e 1,1 (HU *et al*, 2021). Quando DUIm >1,1, há indícios da dose utilizada exceder a DDD, implicando uso irracional e excedendo os limites de risco e segurança previstos. Contrariamente, quando DUIm <0,9, demonstra tendência da dose diária abaixo da DDD, resultando em dose sub efetiva, prejudicando o efeito terapêutico do fármaco.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo respeitou a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que considera importante o respeito à dignidade humana e a especial proteção aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos. O referido estudo foi aprovado pelo o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) sob número de parecer 5.375.708 e CAAE 57660122.4.0000.0121.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

A pesquisa nos prontuários físicos dentro do Hospital Universitário ocorreu entre os dias 20 de Janeiro de 2023 e 15 de Fevereiro de 2023, e após sua realização, 156 pacientes selecionados aleatoriamente estavam dentro dos critérios de inclusão para o estudo, e 09 pacientes foram excluídos por estarem fora dos critérios de seleção previamente estabelecidos. Para garantir a amostragem necessária de 165 pacientes, selecionou-se o paciente seguinte daquele que foi excluído.

Tabela 01: Idade média da população de estudo

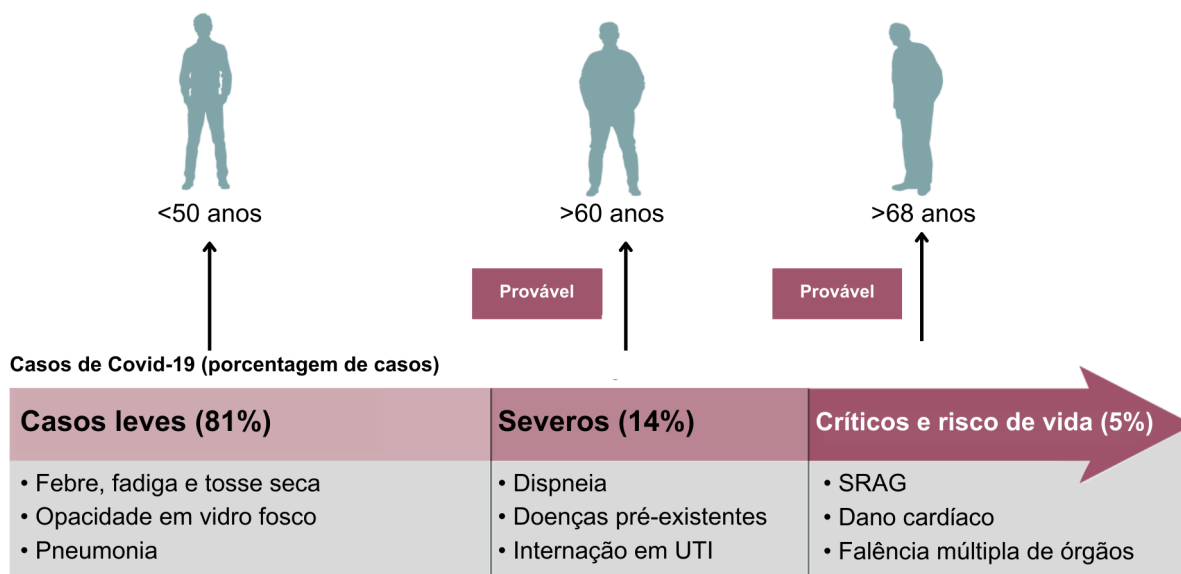
	Média ± SD (Anos)	Mínimo (Anos)	Máximo (Anos)	População (n=)	Total %
Idade Média da População	55,22 ± 15,01	18	85	165	100%
Idade Média da População Feminina	54,86 ± 15,75	18	85	74	44,85%
Idade Média da População Masculina	55,52 ± 14,46	26	85	91	55,15%

Idade média da população média do estudo, segregando a população masculina e feminina na primeira coluna, apresentando dados de idade média ± desvio padrão, bem como idade máxima e mínima de cada grupo, e quantidade total de indivíduos em cada grupo (número total e porcentagem). Fonte: Elaborado pelo autor

Ao observarmos os dados obtidos na Tabela 01 sobre a idade e o sexo dos pacientes no momento de entrada na UTI, foi possível observar que dentro dos 165 pacientes, mais da metade da população (55,15%) é do sexo masculino (91 indivíduos), enquanto o restante dos pacientes (44,85%) são do sexo feminino (74 indivíduos). Da mesma maneira, a idade média da população masculina foi ligeiramente maior (55,52 ± 14,46 anos), do que a da população feminina (54,86 ± 15,75 anos), porém sem diferenças estatísticas entre os grupos, fornecendo um grupo homogêneo para análise, com idade média geral de 55,22 ± 15,01 anos.

Hu e colaboradores (2021) trazem em seu estudo a prevalência de infecção por Covid-19 em indivíduos acima de 50 anos, com ênfase no desenvolvimento de complicações clínicas em indivíduos do sexo masculino acima de 60 anos de idade, bem como portadores de comorbidades pré-existentes (como sedentarismo, tabagismo e doenças cardiocirculatórias), apresentando um elevado risco de desenvolvimento de SRAG (Figura 03).

Figura 03: Idade como fator crucial de risco no desenvolvimento de Covid-19



Sintomas típicos de Covid-19 são febre, tosse seca e fadiga e em casos graves dispneia e síndromes respiratórias agudas (SRAG) Em infecções de indivíduos abaixo de 50 anos, ocorre o desenvolvimento de sintomas leves, enquanto em indivíduos mais velhos e/ou portadores de comorbidades e doenças pré-existentes aumenta-se o risco de disfunção respiratória até a morte. Fonte: Adaptado de Hu *et al.*

Marin e colaboradores (2021) em sua revisão literária, associaram o desenvolvimento de complicações graves para Covid-19 em pacientes com idade superior à 55 anos, maior risco de hipóxia tecidual, disfunção cardíaca e dano hepático no grupo, sendo estes fatores de risco para estes indivíduos.

A avaliação de comorbidades não foi realizada de forma quantitativa, mas foi possível observar durante a coleta dos dados apresentados neste trabalho que a presença de fatores de risco e comorbidades como obesidade, tabagismo e doenças cardiovasculares eram comuns no pacientes internados, sendo um possível objeto de estudo futuro, a prevalência das mesmas no índice de mortalidade e pior prognóstico dos pacientes.

4.2 AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

O período de permanência na UTI é um elemento essencial ao avaliarmos os pacientes internados, tendo em vista que a amostra analisada abrange um intervalo de dois anos, no qual, em seu transcorrer foram implementados diversos protocolos de cuidado e manejo clínico. A evolução de cada paciente também transcorreu de maneira individual e particular, sendo possível observar progressão do prognóstico, aquisição de infecções paralelas ou agravamento do quadro de SRAG, bem como a gravidade do estado de saúde no momento de admissão na Unidade.

Adicionalmente, outro fator relevante a ser considerado na compreensão do tempo de internação, é o fato de que certos pacientes adentraram a Unidade já com a primeira dose da vacina para a doença.

Ao longo dos dois anos em que a Unidade esteve ativa o período de internação médio foi de $12,16 \pm 10,74$ dias, com variação de 1 dia, sendo o período mínimo de internação para os critérios de inclusão, até 56 dias, o período máximo de permanência registrado entre os pacientes selecionados na Unidade. Foi possível observar que mais da metade dos pacientes (57%) ficou internado por até 10 dias, enquanto o restante dos dados de tempo de internação podem ser observados na Tabela 02.

Tabela 02: Frequência do tempo de internação

Tempo de Internação	Frequência (n=165)	Total %
Até 10 dias	94	57%
11-20 dias	50	30%
21-30 dias	9	5,45%
31-60 dias	12	7,27%

Frequência do tempo de internação segregando em quatro períodos de tempo na primeira coluna, quantidade de pacientes enquadrados em cada segmento de frequência na segunda e terceira coluna (número total e porcentagem). Fonte: Elaborado pelo autor

Roriz e colaboradores (2021), avaliaram o perfil clínico de pacientes considerados graves internados em um hospital no estado do Sergipe, onde observaram a prevalência de internação média em indivíduos do sexo masculino com idade média de 59 anos, portadores de comorbidade e que apresentaram como principal manifestação clínica grave dificuldade respiratória, associada principalmente com quadros de SRAG.

Em concordância com os dados obtidos neste estudo, Zeleke e colaboradores (2022) compararam diferenças no tempo de internação de sete hospitais italianos, comparando também internações convencionais com internações na UTI. O estudo demonstra concentração do tempo de internação nos primeiros quinze dias de admissão, independente da gravidade do paciente, avaliando também a idade da população internada, sendo ela de cerca de 65 anos.

Todos pacientes incluídos no estudo, receberam um diagnóstico no momento de admissão na Unidade (Quadro 01). Sendo mais comumente registrados quadros de IRpA e SRAG, representando 89,07% do total de diagnósticos iniciais. Nota-se

que Síndromes Respiratórias Agudas são associadas à hipoxemia e ao dano tecidual pulmonar observado em internações por Covid-19, especialmente em casos graves da doença. Ainda, 94,53% dos diagnósticos emitidos no momento de entrada na Unidade são relacionados diretamente à infecção por Covid-19. O dano pulmonar resultante da infiltração viral nos alvéolos, juntamente com a resposta imune do organismo ao processo infeccioso, são fatores predisponentes para o desenvolvimento desses diagnósticos.

Quadro 01: Frequência de diagnóstico

Diagnóstico Médico	Frequência (n=165)	Total %
IRpA por Covid-19	63	38,18%
SRAG por Covid-19	39	23,63%
IRpA por suspeita de Covid-19	33	20%
Suspeita de Covid-19	7	4,24%
SRAG por suspeita de Covid-19	7	4,24%
Covid-19 confirmado	7	4,24%
IRpA (sem causa Definida)	3	1,82%
Pneumonia por Covid-19	2	1,21%
Choque séptico	1	0,60%
SRAG por Covid-19 negativo	1	0,60%
IRpA por sepse	1	0,60%
IRA	1	0,60%

Frequência do tempo de internação segregando em quatro períodos de tempo na primeira coluna, quantidade de pacientes enquadrados em cada segmento de frequência na segunda e terceira coluna (número total e porcentagem). Fonte: Elaborado pelo autor

A compreensão do mecanismo fisiopatológico do SARS-CoV-2 no dano pulmonar desempenha papel fundamental na elaboração de abordagens farmacoterapêuticas, com o objetivo de reduzir o risco de complicações durante a internação e mitigar sequelas à longo prazo causadas pela doença (GUSEV, 2022). Além disso, o diagnóstico precoce é crucial para garantir o acesso a tratamentos e abordagens adequadas, podendo prevenir o desenvolvimento de quadros de tromboembolia venosa e coagulopatia associada (MEYER; GATTINONI; CALFEE, 2021).

Não apenas isso, o estresse biomecânico exigido de pacientes admitidos em condições críticas levava à necessidade de utilização de protocolos de ventilação mecânica, sendo necessário avaliação dos parâmetros risco-benefício na melhora

do prognóstico do paciente para serem utilizados (SWENSON; SWENSON, 2021). Durante o período de atividade da Unidade, 57% (94) dos pacientes necessitaram utilizar protocolos de VM, enquanto o restante, 43% (71), não foi submetido a este tipo de protocolo.

O índice de sobrevivência dos pacientes internados na Unidade foi de 75,8% (125 pacientes), sendo que apenas dois pacientes necessitaram ser reinternação na UTI em momento posterior à 24 horas. Este índice é descrito como Não Óbito na Tabela 04, enquanto 24,2% (40) dos pacientes que vieram a óbito dentro da Unidade e são descritos como Óbito na mesma tabela.

Tabela 03: Desfecho dos pacientes internados

Tipo de Alta	Frequência (n=165)	Total %
Alta	123	74,5%
Óbito	40	24,2%
Reinternação	2	1,2%

Desfechos dos pacientes internados conforme descrito em prontuário, onde a primeira coluna refere-se aos tipos de alta, quantidade de pacientes enquadrados em cada segmento de frequência na segunda e terceira coluna (número total e porcentagem). Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 04: Tipo de desfecho final das internações

Tipo de Alta	Frequência (n=165)	Total %
Não Óbito	125	75,8%
Óbito	40	24,2%

Desfechos final dos pacientes internados conforme descrito em prontuário, onde a primeira coluna refere-se à pacientes que foram à óbito e não óbito, quantidade de pacientes enquadrados em cada segmento de frequência na segunda e terceira coluna (número total e porcentagem). Fonte: Elaborado pelo autor

4.3 ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

Um dos critérios de avaliação de utilização de antibióticos aplicados no estudo foi a classificação AWaRe (*Access, Watch & Reserve*)³, documento elaborado pela Organização Mundial da Saúde, com atualização mais recente em 2021 (WHO⁶, 2021). Esse material foi elaborado com o objetivo de aprimorar o acesso à antibióticos e desfecho clínico dos pacientes internados, reduzir o potencial desenvolvimento de resistências antimicrobianas, além de preservar a efetividade de antibióticos de última escolha (SHARLAND, 2018) para infecções de

³ Do inglês, "Acesso, Observação e Reserva" a sigla refere-se às três classificações elaboradas pela Organização Mundial de Saúde que busca classificar os antibióticos com o objetivo de orientar a seleção e o uso racional de medicamentos;

microrganismos multi-resistentes. Esta lista é dividida em três classificações, sendo elas:

- *Access*: grupo medicamentos comumente utilizadas como medicamentos de primeira ou segunda escolha, com baixo nível de toxicidade e maior espectro de ação, devendo ser constantemente disponíveis em serviços de saúde, em dose, posologia e formulação adequados;
- *Watch*: medicamentos deste grupo apresentam maior toxicidade ou potencial de resistência microbiana, sendo pouco recomendados como medicamentos de primeira ou segunda escolha em protocolos clínicos, além de não serem indicados em abordagens profiláticas, necessitando um acompanhamento farmacoterapêutico, alinhando-se com as orientações de tratamento desejado;
- *Reserve*: medicamentos de última escolha, que devem estar disponíveis nos ambientes de saúde, especialmente em unidades de cuidado crítico, que devem ser utilizados em pacientes específicos, onde outras alternativas terapêuticas já não se mostraram efetivas, com risco de vida ao paciente. Busca-se também, reduzir seu uso apenas quando necessário para preservar sua efetividade;

Foram utilizados 27 antibióticos durante o período em que a Unidade esteve ativa, sendo que alguns fármacos foram utilizados por vias de administração distintas, considerando assim como medicamentos diferentes pela classificação ATC. Medicamentos do grupo *Access* foram os mais utilizados, contabilizando 44,4% (12), do total de fármacos, enquanto o grupo *Watch* englobou 37% (10) do total e o grupo *Reserve* foi o menos utilizado, onde 18,5% (5) dos medicamentos utilizados pertenciam a esse grupo (Quadro 02). Majoritariamente dos medicamentos utilizados na Unidade foram da classe *Access* e *Watch*, 81,4%, porém é interessante notar que dos 10 antibióticos mais utilizados, apenas dois deles pertencem ao grupo *Access*, dois do grupo *Reserve* e o restante (6), pertencendo ao grupo *Watch*.

Quadro 02: Classificação AWaRe de antibióticos utilizados

Medicamentos	Classe dos Antibióticos	Escala AWaRe
amicacina (IV)	Aminoglicosídeo	<i>Access</i>
amicacina (Nebulização)	Aminoglicosídeo	<i>Access</i>
amoxicilina + clavulanato (VO)	Beta-lactâmico + Inibidor da Beta-lactamase	<i>Access</i>
amoxicilina + clavulanato (IV)	Beta-lactâmico + Inibidor da Beta-lactamase	<i>Access</i>
ampicilina (IV)	Penicilina	<i>Access</i>
cefalexina (VO)	Cefalosporina de primeira geração	<i>Access</i>
clindamicina (IV)	Lincosamida	<i>Access</i>
metronidazol (VO)	Imidazol	<i>Access</i>
metronidazol (IV)	Imidazol	<i>Access</i>
oxacilina (IV)	Penicilina	<i>Access</i>
sulfametoxazol (VO)	Sulfonamida	<i>Access</i>
trimetoprima (VO)	Derivado da Trimetoprima	<i>Access</i>
azitromicina (IV)	Macrolídeo	<i>Watch</i>
azitromicina (VO)	Macrolídeo	<i>Watch</i>
cefepima (IV)	Cefalosporina de quarta geração	<i>Watch</i>
ceftazidima (IV)	Cefalosporina de terceira geração	<i>Watch</i>
ceftriaxona (IV)	Cefalosporina de terceira geração	<i>Watch</i>
ciprofloxacino (IV)	Fluoroquinolona	<i>Watch</i>
levofloxacino (IV)	Fluoroquinolona	<i>Watch</i>
meropenem (IV)	Carbapenêmico	<i>Watch</i>
piperacilina + tazobactam (IV)	Beta-lactâmico + Inibidor da Beta-lactamase	<i>Watch</i>
vancomicina (IV)	Glicopeptídeo	<i>Watch</i>
ceftazidima + avibactam (IV)	Cefalosporina de terceira geração	<i>Reserve</i>
linezolidina (IV)	Oxazolidinona	<i>Reserve</i>
polimixina B (IV)	Polimixina	<i>Reserve</i>
polimixina B (Nebulização)	Polimixina	<i>Reserve</i>
tigeciclina (IV)	Glicilciclina	<i>Reserve</i>

Análise da classificação AWaRe de antibióticos, bem como a classe de antibióticos à qual estes fármacos pertencem. Fonte: (WHO, 2021)⁶

A utilização de medicamentos de maior risco é compreensível dentro do ambiente hospitalar, especialmente visando o combate de patógenos com potencial risco de desenvolver resistência a antimicrobianos de uso comum (MOKRANI *et al*, 2023) (KHILNANI *et al*, 2019) . Anhøj e colaboradores (2022) acompanharam durante sete anos, 20 hospitais dinamarqueses, sendo cinco destes de referência nacional ou regional, usando como base um modelo adaptado da classificação AWaRe de acordo com as diretrizes do país durante o estudo. O mesmo constatou um aumento da obtenção e uso de antibióticos do grupo *Access* pelos hospitais avaliados, chegando a mais de 50% no final do período selecionado, enquanto medicamentos do grupo *Watch* representavam um consumo médio de 40% do total.

Benkó e colaboradores (2022) também avaliaram a utilização de medicamentos dentro de setores hospitalares, do grupo *Reserve* em 23 países europeus, durante 9 anos. O estudo demonstrou o aumento do consumo de medicamentos deste grupo dentro da União Européia mais Reino Unido, sendo que os Países Baixos foram os únicos a diminuir- dentro do período avaliado- seu consumo.

Os estudos corroboram com os achados dos dados encontrados no perfil de uso de antibióticos na UTI do Hospital Universitário, de que o uso de medicamentos de maior risco vêm aumentando.

Os trabalhos citados não levaram em consideração estados de alerta, como foi a pandemia, e englobam também níveis de atenção ambulatorial e clínica, enquanto dentro da Unidade estudada, o uso destes fármacos foi orientado visando a profilaxia e o tratamento de infecções oportunistas que prejudicariam o prognóstico do paciente. Logo, ao avaliarmos os dados de DUIm, entende-se que a situação crítica e emergencial podia levar ao uso de vários antibióticos com dosagens não-padronizadas.

Fármacos iguais com vias de administração diferentes foram considerados como medicamentos distintos, sendo 19 deles administrados por via intravenosa, 6 por via oral e dois por via pulmonar. Diversos pacientes receberam mais de um antibiótico por vez, em momentos distintos de sua internação. É possível compreender os padrões de utilização destes fármacos, bem como embasar medidas de controle e monitoramento no uso de antibióticos. Entendendo sua indicação clínica, avaliação risco-benefício, representatividade dos medicamentos

dentro do grupo de estudo, levando em consideração não só apenas a quantidade de fármaco utilizada, mas também, a frequência média de utilização (Quadro 03).

Foi realizado a análise descritiva dos dados de intervalos de confiança média, avaliando os valores de DUIm \pm SD, seguido de uma comparação dos valores obtidos com os limites estabelecidos entre 0,9 e 1,1, buscando determinar se os medicamentos estavam dentro ou fora dos valores desejados. Os intervalos de confiança calculados para esta avaliação foram de 90%, sendo que os medicamentos incluídos dentro dos valores de 0,9 e 1,1 são considerados valores desejáveis, enquanto aqueles com intervalos de confiança fora desta faixa, são considerados valores indesejados.

Quadro 03: Avaliação da utilização média, tempo de administração e quantidade de pacientes que utilizaram antibióticos

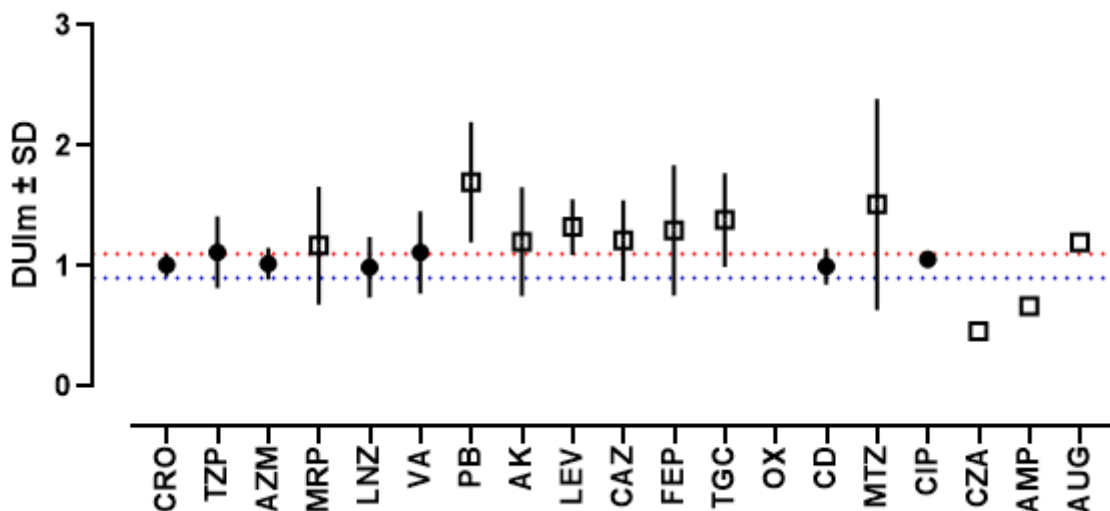
Medicamentos	DUIm (Média \pm SD)	Dias (Média \pm SD)	Quantidade de Pacientes (Total n=165)	% Total
ceftriaxona (IV)	1,009 \pm 0,9245	4,462 \pm 2,148	117	71,0%
piperacilina + tazobactam (IV)	1,114 \pm 0,2975	5,315 \pm 2,851	89	54,0%
azitromicina (IV)	1,021 \pm 0,1301	3,452 \pm 1,886	73	44,2%
meropenem (IV)	1,170 \pm 0,4908	8,941 \pm 6,329	55	33,3%
linezolida (IV)	0,9915 \pm 0,2516	7,083 \pm 5,140	36	22,0%
vancomicina (IV)	1,115 \pm 0,3423	4,933 \pm 3,638	30	18,2%
polimixina B (IV)	1,696 \pm 0,5010	8,840 \pm 5,444	25	15,1%
amicacina (IV)	1,202 \pm 0,451	6,556 \pm 5,575	18	11,0%
levofloxacino (IV)	1,325 \pm 0,2332	5,077 \pm 3,378	13	8,0%
sulfametoxazol (VO)	1,093 \pm 0,9113	8,300 \pm 6,237	10	6,0%
trimetoprima (VO)	1,093 \pm 0,9113	8,300 \pm 6,237	10	6,0%
ceftazidima (IV)	1,212 \pm 0,3362	6,100 \pm 4,067	10	6,0%
azitromicina (VO)	1,417 \pm 0,3450	1,750 \pm 0,8864	8	5,0%
cefepima (IV)	1,298 \pm 0,5398	2,143 \pm 1,574	7	5,0%
metronidazol (VO)	8,805 \pm 13,80	5,000 \pm 2,608	6	4,0%
tigeciclina (IV)	1,383 \pm 0,3891	3,000 \pm 2,000	5	3,0%
oxacilina (IV)	5,363 \pm 0,9436	6,000 \pm 4,301	5	3,0%
clindamicina (IV)	0,9981 \pm 0,1514	6,000 \pm 3,937	5	3,0%
amoxicilina + clavulanato (VO)	1,633 \pm 0,6496	4,500 \pm 4,041	4	2,50%
metronidazol (IV)	1,512 \pm 0,877	4,500 \pm 2,887	4	2,50%

Medicamentos	DUI_m (Média ± SD)	Dias (Média ± SD)	Quantidade de Pacientes (Total n=165)	% Total
ciprofloxacino (IV)	1,056	9	1	0,60%
ceftazidima + avibactam (IV)	0,4583	10	1	0,60%
cefalexina (VO)	0,9167	9	1	0,60%
ampicilina (IV)	0,6667	1	1	0,60%
amoxicilina + clavulanato (IV)	1,2	6	1	0,60%
amicacina (Nebulização)	7,4	1	1	0,60%
polimixina B (Nebulização)	1,43	10	1	0,60%

Análise da utilização de medicamentos, sendo a primeira coluna referente aos medicamentos utilizados e sua via de administração, a segunda coluna apresenta o DUI_m (média ± desvio padrão), a terceira coluna apresenta a quantidade de dias que em média o medicamento foi utilizado (média ± desvio padrão), e a quarta e quinta colunas apresentam a quantidade de pacientes totais que foram submetidos à administração do fármaco (número total e porcentagem). Fonte: Elaborado pelo autor

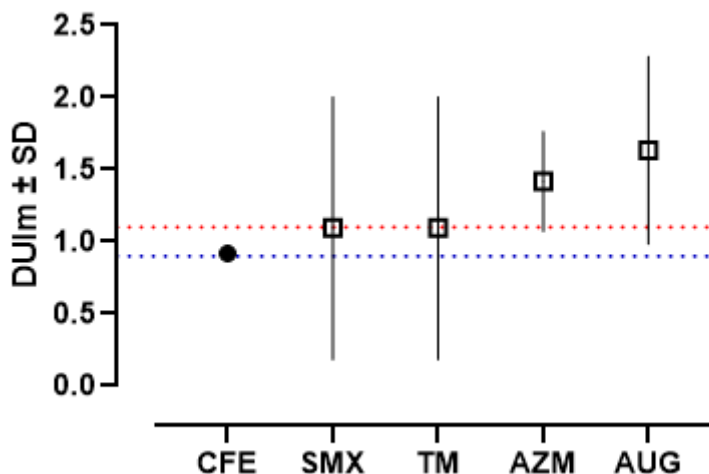
Após a realização da identificação dos valores de intervalo de confiança e comparação com nossos limites estabelecidos de 0,9 e 1,1, podemos identificar que oito antibióticos obtiveram DUI_m de valor desejado, sendo eles: ceftriaxona (IV); piperacilina + tazobactam (IV); azitromicina (IV); linezolida (IV); vancomicina (IV); clindamicina (IV); ciprofloxacino (IV); cefalexina (IV). Enquanto quinze antibióticos foram classificados como DUI_m de valor indesejado, estando fora dos limites estabelecidos, sendo eles: meropenem (IV); polimixina B (IV), amicacina (IV); levofloxacino (IV), sulfametoxazol (VO); trimetoprima (VO); ceftazidima (IV); azitromicina (VO); tigeciclina (IV); oxacilina (IV); amoxicilina + clavulanato (VO); metronidazol (IV); ceftazidima + avibactam (IV); ampicilina (IV); amoxicilina + clavulanato (IV).

Figura 04: Índice de utilização médio de antibióticos parenterais



Avaliação da $DUI \pm SD$ de diferentes parenterais intravenosos administrados em pacientes internados por Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva, onde no eixo Y é descrito os valores obtidos de $DUI \pm SD$, com ênfase no intervalo de confiança de 0,9 e 1,1, e no eixo X são descritos diferentes antibióticos parenterais- CRO= ceftriaxona; TZP= piperacilina+tazobactam; AZM = azitromicina; MRP= meropenem; LNZ= linezolida; VA= vancomicina; PB= polimixina B; AK= amicacina; LEV= levofloxacino; CAZ= ceftazidima; FEP= cefepima ; TGC= tigeciclina; CD= clindamicina; MTZ=metronidazol; CIP= ciprofloxacino; CZA= ceftazidima+avibactam; AMP= ampicilina; AUG = amoxicilina+tazobactam-. Os círculos preenchidos são os medicamentos considerados com valor de DUI desejado, enquanto quadrados vazados são os medicamentos com valor de DUI indesejado. Análise descritiva e gráfico elaborado no software GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego CA, EUA). Fonte: o autor

Figura 05: Índice de utilização médio de antibióticos orais



Avaliação da $DUI \pm SD$ de diferentes antibióticos orais administrados em pacientes internados por Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva, onde no eixo Y é descrito os valores obtidos de $DUI \pm SD$, com ênfase no intervalo de confiança de 0,9 e 1,1, e no eixo X são descritos diferentes antibióticos orais- SMX= sulfametoxazol; TM= trimetoprima; AZM= azitromicina; AUG= amoxicilina+clavulanato; CFE= cefalexina-. Os círculos preenchidos são os medicamentos considerados com valor de DUI desejado, enquanto quadrados vazados são os medicamentos com valor de DUI indesejado. Análise descritiva e gráfico elaborado no software GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego CA, EUA). Fonte: o autor

A partir destes dados, foi observado também que dos 24 fármacos possíveis de serem analisados através do DUI_m, 33,33% (8) deles estão dentro dos limites estabelecidos, já o restante 66,66% (16) não apresentou DUI_m dentro dos parâmetros de uso racional. Sendo que dos fármacos com uso considerado adequado, apenas um era do grupo *Reserve* (logo, apenas 20% do grupo *Reserve* apresentou índice adequado de uso), cinco eram do grupo *Watch* (50% do grupo apresentou índices adequados de utilização) e outros dois eram do grupo *Access* (o grupo com pior proporção de uso, com apenas 16,66% dos fármacos com bom índice de utilização).

A administração de medicamentos antibióticos dentro dos valores considerados adequados para DUI_m implica no tratamento e prevenção correta dos pacientes contra infecções bacterianas oportunistas, especialmente associadas com a imunossupressão do paciente e utilização de outros fármacos. DUI_m acima do recomendado não prejudica o tratamento antibacteriano, porém, aumenta o risco do desenvolvimento de efeitos adversos tóxicos associados ao uso de medicamentos. Já o DUI_m abaixo dos valores recomendados, está associado à pressão seletiva de cepas bacterianas resistentes, o que prejudica o tratamento do paciente doente e também proporciona o desenvolvimento de resistências bacterianas a longo prazo, estimulando o uso de antibióticos com maior efeito tóxico, de maior risco para o paciente, sendo normalmente medicamentos da classe *Reserve* (KARAM, 2016).

A utilização de medicamentos da classe *Watch* e *Reserve* é coerente no ambiente clínico crítico, porém sua utilização deve continuar seguindo as recomendações e protocolos de uso racional preconizadas, garantindo a segurança do paciente e preservação da efetividade antimicrobiana.

O restante dos fármacos- meropenem (VO), amicacina (nebulização) e polimixina B (nebulização)-, não foram considerados nesta análise pois são vias de administração não contempladas na classificação ATC/DDD, logo, não existe dose terapêutica padronizada nestes casos, e a terapia foi ajustada conforme a necessidade de cada paciente. Enquanto a oxacilina (IV), por mais que tenha DDD padronizado para administração parenteral, não foi incluída nos modelos gráficos para garantir melhor visualização do restante dos dados, visto que sua DUI_m foi de $5,363 \pm 0,9436$, porém foi analisada e inclusa na avaliação final da utilização dos antibióticos.

O tempo de utilização de antibióticos varia conforme sua função clínica e prognóstico do paciente, como observado no Quadro 03, sendo que o tempo médio de utilização de antibióticos de uso parenteral foi de $5,5 \pm 4,074$ dias e o tempo médio de uso de antibióticos de uso oral foi de $5,827 \pm 4,87$ dias, sem variações significativas entre os grupos. Este tempo de utilização está de acordo com os recomendados pela, principalmente em indivíduos onde a administração destes medicamentos era feita de maneira empírica, sendo recomendado de 5 até 7 dias máximo de antibioticoterapia (WHO⁸, 2020).

Importante notar que muitas vezes a abordagem terapêutica inclui mais de um antibiótico ao mesmo tempo, como na intervenção inicial mais utilizada para pacientes que deram entrada na Unidade, a combinação de ceftriaxona (IV) e azitromicina (IV). Isso se demonstra pelo número de pacientes aos quais foram administrados estes fármacos. Pacientes que continuavam internados e não apresentavam melhora clínica e laboratorial recebiam progressão na antibioticoterapia, guiada muitas vezes pelos resultados de coletas microbiológicas em sítios de infecção chave da doença (secreção traqueal e hemocultura).

O uso de antibióticos, especialmente da classe *Watch* e *Reserve*, não é recomendada pela OMS, principalmente em casos de menor gravidade. Sua utilização é recomendada apenas em pacientes graves com suscetibilidade de aquisição de infecções bacterianas. Para progressão da antibioticoterapia é orientado o controle de cultura nos principais sítios de infecção e possível descalonamento dos fármacos utilizados, bem como utilização de antibióticos com espectro restrito e com menor risco de desenvolvimento de resistências (WHO⁸, 2020)

4.4 ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTIFÚNGICOS

Da mesma maneira que antibióticos, os antifúngicos também são fármacos administrados com o objetivo de eliminar uma infecção, e que devem ser administrados no paciente crítico de forma segura, visto que os organismos a serem combatidos também podem desenvolver resistência a estes fármacos. Contudo, ao contrário dos antibióticos, estes fármacos ainda não possuem classificação de risco em sua utilização, sendo distinguidos por mecanismo de ação, espectro de atividade ou estrutura química (GHANNOUM, 1999).

Ao todo, foram evidenciados o uso de cinco antifúngicos durante o período em que a Unidade esteve ativa, sendo que destes, três pertencem à classe dos triazólicos, classe de antifúngicos mais comum, que agem inibindo a conversão de esteróis essenciais na parede fúngica, inibindo a replicação celular, bem como bloqueia a transformação de leveduras em sua forma infectante de hifas. Outro antifúngico utilizado pertence ao grupo dos polienos, macrolídeos de ação na membrana celular fúngica, interferindo nos transportadores celulares, formando poros na membrana. O último medicamento é da classe das equinocandinas, responsáveis por inibir a síntese de polímeros de glicose necessários para a manutenção da estrutura da parede celular fúngica (RANG, DALE, 2016).

Também foi possível avaliar o perfil do uso dos antifúngicos conforme sua DUI_m, tempo médio de utilização e quantidade de pacientes que foram administrados com estes fármacos (Quadro 04).

Quadro 04: Avaliação da utilização média, tempo de administração e quantidade de pacientes que utilizaram antifúngicos

Medicamentos	DUI _m (Média ± SD)	Dias (Média ± SD)	Quantidade de Pacientes (Total n=165)	% Total
fluconazol (IV)	1,595 ± 0,7294	4,615 ± 4,215	26	15,8%
micafungina (IV)	1 ± 0	5,182 ± 5,382	11	6,66%
anfotericina B (IV)	3,223 ± 3,717	9,500 ± 7,326	4	2,42%
fluconazol (VO)	1,480 ± 0,6324	4,333 ± 2,309	3	1,81%
voriconazol (VO)	1,071 ± 0,1010	7,500 ± 0,7071	2	1,21%
itraconazol (VO)	1	11	1	0,60%

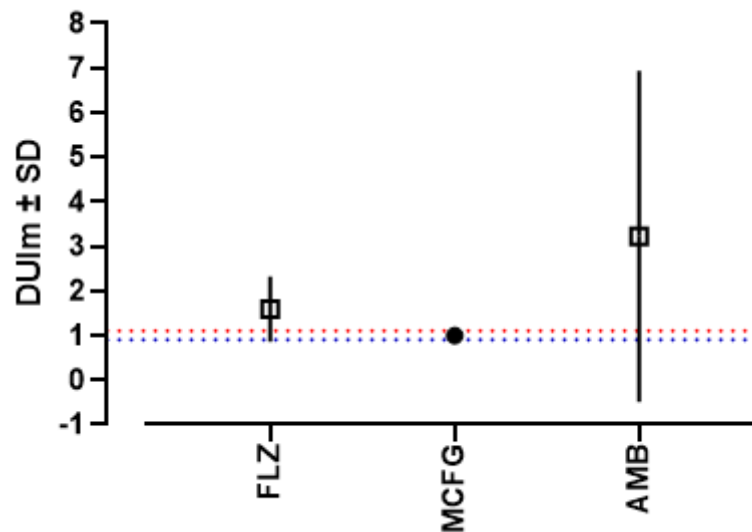
Análise da utilização de medicamentos, sendo a primeira coluna referente aos medicamentos utilizados e sua via de administração, a segunda coluna apresenta o DUI_m (média ± desvio padrão), a terceira coluna apresenta a quantidade de dias que em média o medicamento foi utilizado (média ± desvio padrão), e a quarta e quinta colunas apresentam a quantidade de pacientes totais que foram submetidos à administração do fármaco (número total e porcentagem). Fonte: Elaborado pelo autor

Ao realizarmos a análise dos intervalos de confiança para avaliação da DUI_m ± SD de antifúngicos, foi possível constatar que três antifúngicos apresentaram valores desejáveis de consumo, sendo eles: micafungina (IV), voriconazol (VO) e itraconazol (VO), enquanto três fármacos do grupo tiveram valores inadequados de uso: fluconazol (IV), fluconazol (VO) e anfotericina B (IV).

Estes medicamentos foram utilizados em pacientes que apresentavam risco de infecções fúngicas ou apresentaram coleta positiva para fungos, especialmente para organismos do gênero *Candida* sp. e *Aspergillus* sp.. A prevalência destas

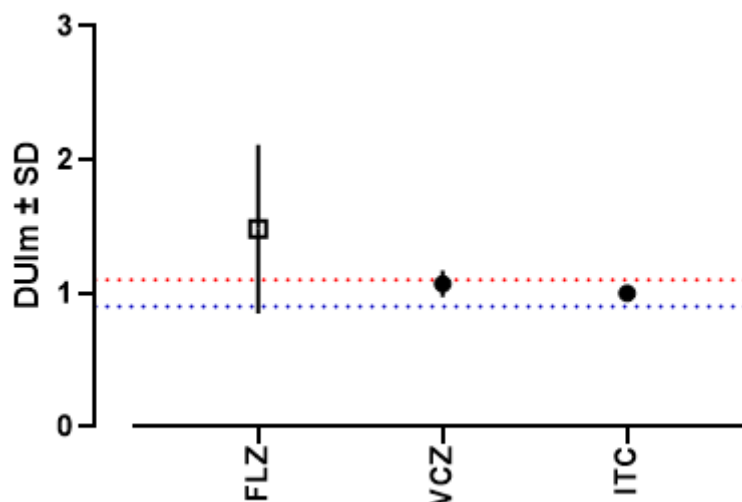
infecções pode ter decorrência da utilização de VM, a utilização de antibióticos e corticóides e o grande período de permanência no leito, ocasionando úlceras de pressão, uma porta de entrada para este tipo de microrganismos. Bassetti e Bouza (2017) avaliam fatores de predisposição para infecções fúngicas oportunistas, especialmente aspergilose, e determinam que a utilização de glicocorticóides (especialmente a utilização de prednisona >20mg/dia), desvio neutrofílico (comum em pacientes internados na UTI) e deficiência respiratória obstrutiva (associada comumente com SRAG e IRpA) são fatores propensores a este tipo de infecção.

Figura 06: Índice de utilização médio de antifúngicos parenterais



Avaliação da $DUI \pm SD$ de diferentes antifúngicos parenterais administrados em pacientes internados por Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva, onde no eixo Y é descrito os valores obtidos de $DUI \pm SD$, com ênfase no intervalo de confiança de 0,9 e 1,1, e no eixo X são descritos diferentes antifúngicos parenterais- FLZ= fluconazol; MCFG= micafungina; AMB= anfotericina B . Os círculos preenchidos são os medicamentos considerados com valor de DUI desejado, enquanto quadrados vazados são os medicamentos com valor de DUI indesejado. Análise descritiva e gráfico elaborado no software GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego CA, EUA). Fonte: o autor

Figura 07: Índice de utilização médio de antifúngicos orais



Avaliação da $DUI \pm SD$ de diferentes antifúngicos orais administrados em pacientes internados por Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva, onde no eixo Y é descrito os valores obtidos de $DUI \pm SD$, com ênfase no intervalo de confiança de 0,9 e 1,1, e no eixo X são descritos diferentes antifúngicos orais- FLZ= fluconazol; VCZ= voriconazol; ITC= itraconazol. Os círculos preenchidos são os medicamentos considerados com valor de DUI desejado, enquanto quadrados vazados são os medicamentos com valor de DUI indesejado. Análise descritiva e gráfico elaborado no software GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego CA, EUA). Fonte: o autor

Considerando os dados apresentados, 50% dos antifúngicos administrados na Unidade apresentaram DUI dentro dos critérios estabelecidos, especialmente a micafungina que foi administrada em 6,66% dos pacientes internados e teve índice de utilização igual a 1, sendo considerado ideal. Por outro lado, outros 50% dos fármacos antifúngicos não apresentaram DUI dentro dos limites ideais.

Da mesma maneira que antibióticos, antifúngicos também apresentam diferentes protocolos clínicos de utilização, variando conforme aplicabilidade terapêutica e diagnóstico do paciente, sendo observado que o período de utilização médio do grupo de medicamentos parenterais foi de $5,244 \pm 4,944$ dias, enquanto os de uso oral apresentaram tempo médio de $6,5 \pm 3,082$ dias.

O uso elevado de fluconazol (tanto por via parenteral quanto por via oral) dentro do ambiente hospitalar, especialmente ao considerarmos a DUI fora dos valores ideais de consumo, acende um alerta importante ao risco de agravamento de infecções. Prigitano e colaboradores (2023) abordam o aumento do risco de desenvolvimento de resistência à antifúngicos, especialmente em pacientes internados por Covid-19 crítico, quanto à utilização de fluconazol, devido ao seu uso frequente e também ao aumento do número de cepas fúngicas (especialmente do gênero *Candida* sp.) que desenvolveram resistência a esta classe. Zeng e

colaboradores (2021) também evidenciam este risco, porém abordam mecanismos de driblar estas resistências através da associação de medicamentos azóis com anfotericina B, técnica utilizada algumas vezes dentro da Unidade de interesse.

Infecções por *Candida* sp. e *Aspergillus* sp. foram identificadas nos pacientes internados por Covid-19, porém, ao contrário do que a literatura fornece, nenhum caso de infecções causada por *Mucor* sp. foi diagnosticado.

4.5 ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE CORTICÓIDES

Da mesma maneira que os medicamentos anteriores, a utilização de corticóides no tratamento e protocolos de manutenção dentro da Unidade, também foram avaliados de maneira a se obter o consumo médio dessa classe dentro da amostra, bem como o tempo médio de utilização destes fármacos e a quantidade de pacientes que utilizaram este fármaco (Quadro 05).

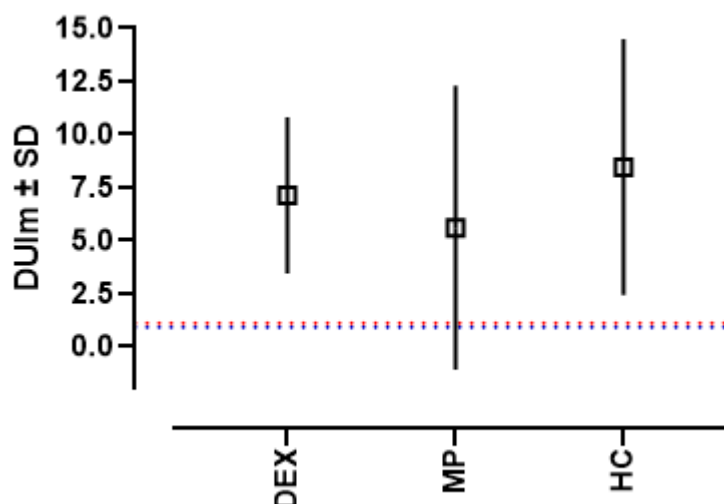
Quadro 05: Avaliação da utilização média, tempo de administração e quantidade de pacientes que utilizaram corticóides

Medicamentos	DUI_m (Média ± SD)	Dias (Média ± SD)	Quantidade de Pacientes (Total n=165)	% Total
dexametasona (IV)	7,122 ± 3,678	6,434 ± 3,788	122	74,0%
metilprednisolona (IV)	5,603 ± 6,700	8,102 ± 6,507	49	30,0%
hidrocortisona (IV)	8,445 ± 6,036	7,326 ± 7,871	46	28,0%
prednisona (VO)	3,077 ± 1,853	4,895 ± 3,414	19	11,5%
prednisolona (VO)	3	1	1	0,60%
fludrocortisona (VO)	1	1	1	0,60%

Análise da utilização de medicamentos, sendo a primeira coluna referente aos medicamentos utilizados e sua via de administração, a segunda coluna apresenta o DUI_m (média ± desvio padrão), a terceira coluna apresenta a quantidade de dias que em média o medicamento foi utilizado (média ± desvio padrão), e a quarta e quinta colunas apresentam a quantidade de pacientes totais que foram submetidos à administração do fármaco (número total e porcentagem). Fonte: Elaborado pelo autor

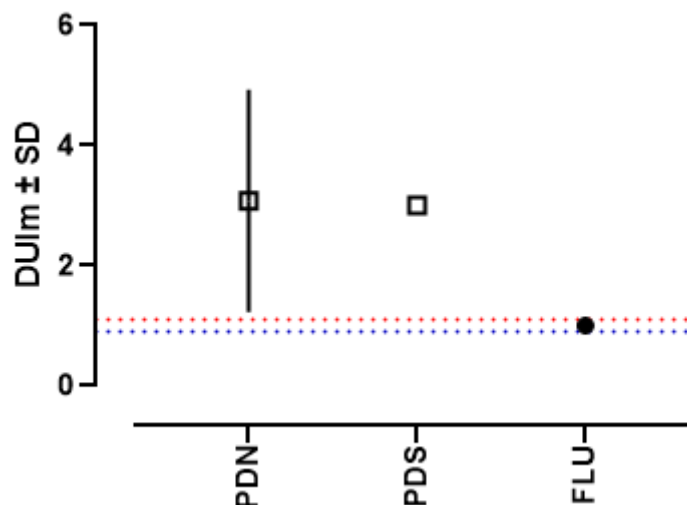
Ao realizarmos a análise dos intervalos de confiança para avaliação da DUI_m ± SD de corticóides, foi possível constatar que apenas um corticóide apresentou valor desejável de consumo, sendo ele a fludrocortisona (o único medicamento avaliado não padronizado pelo Hospital Universitário), enquanto outros cinco corticóides apresentaram valores indesejáveis de consumo: dexametasona (IV), metilprednisolona (IV), hidrocortisona (IV), prednisona (VO) e prednisolona (VO).

Figura 08: Índice de utilização médio de corticóides parenterais



Avaliação da $DUIm \pm SD$ de diferentes corticóides parenterais administrados em pacientes internados por Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva, onde no eixo Y é descrito os valores obtidos de $DUIm \pm SD$, com ênfase no intervalo de confiança de 0,9 e 1,1, e no eixo X são descritos diferentes corticóides parenterais- DEX= dexametasona; MP= metilprednisolona; HC= hidrocortisona. Os círculos preenchidos são os medicamentos considerados com valor de $DUIm$ desejado, enquanto quadrados vazados são os medicamentos com valor de $DUIm$ indesejado. Análise descritiva e gráfico elaborado no software GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego CA, EUA). Fonte: o autor

Figura 09: Índice de utilização médio de corticóides orais

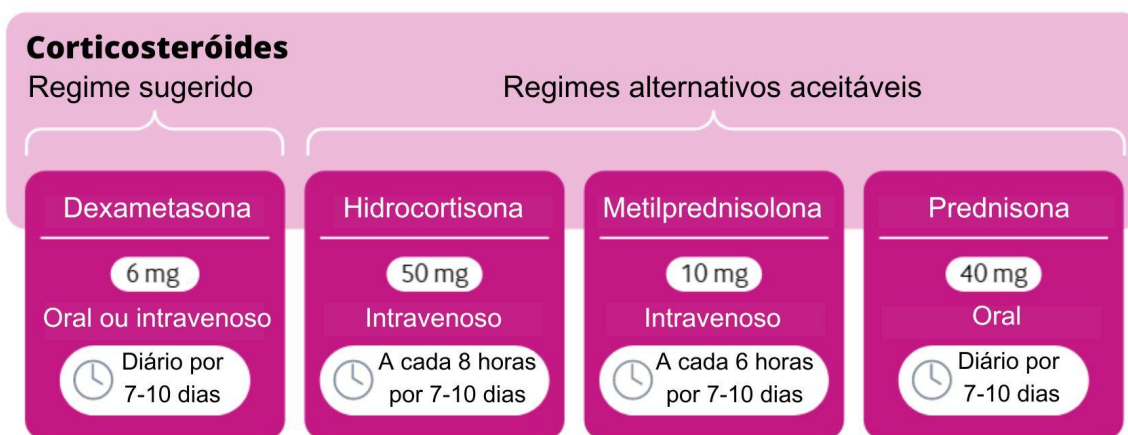


Avaliação da $DUIm \pm SD$ de diferentes corticóides orais administrados em pacientes internados por Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva, onde no eixo Y é descrito os valores obtidos de $DUIm \pm SD$, com ênfase no intervalo de confiança de 0,9 e 1,1, e no eixo X são descritos diferentes corticóides orais- PDN= prednisona; PDS= prednisolona; FLU= fludrocortisona. Os círculos preenchidos são os medicamentos considerados com valor de $DUIm$ desejado, enquanto quadrados vazados são os medicamentos com valor de $DUIm$ indesejado. Análise descritiva e gráfico elaborado no software GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego CA, EUA). Fonte: o autor

Ao contrário dos outros grupos de medicamentos, os corticóides foram padronizados como medicamentos de uso no tratamento dos sintomas de Covid-19, especialmente a SRAG e IRpA resultantes da replicação viral nos alvéolos pulmonares, já no primeiro ano de pandemia. Em setembro de 2020, a Organização

Mundial de Saúde lançou sua primeira *guideline* de uso de corticóides em pacientes com a doença (Figura 10), avaliando a segurança e efetividade desses medicamentos, realizando, ao final do trabalho, recomendações de uso sobre estes fármacos (WHO, 2020)⁷. É possível avaliar o consumo de corticóides na Unidade, comparando-os com os protocolos elaborados pela OMS.

Figura 10: Recomendação no uso de corticóides



Regimes sugeridos na utilização de corticóides intravenosos ou orais para casos de infecção por SARS-CoV-2 grave ou crítica, com enfoque na escolha da dexametasona como regime terapêutico mais adequado para controle do processo inflamatório pulmonar
 Fonte: Adaptado de Lamontagne *et al*

Importante ressaltar que esta avaliação considera a utilização destes medicamentos para casos graves e críticos, comparando sua utilização em detrimento de cuidados de suporte, com recomendações devido a diminuição da mortalidade da utilização de VM.

Para melhor visualização dos dados, foi elaborado um quadro com os valores calculados de DUIm para cada corticóide, a DUIm dos mesmos fármacos considerando os padrões estabelecidos pela OMS, e o tempo de uso real e o tempo de uso ideal dos fármacos, conforme padronização. Medicamentos que não foram inclusos na padronização da OMS como regimes alternativos de tratamento serão avaliados conforme os limites estabelecidos de 0,9 à 1,1 de DUIm (Quadro 06).

Quadro 06: Comparação do Índice de Utilização e dias de uso de corticóides

Medicamentos	Unidade de Terapia Intensiva do HU		Padronização da OMS	
	DUI _m	Dias de uso	DUI _m	Dias de uso
dexametasona (IV)	7,122 ± 3,678 *	6,434 ± 3,788 *	4	7-10
fludrocortisona (VO)	1	1	-	-
hidrocortisona (IV)	8,445 ± 6,036 *	7,326 ± 7,871	1,666	7-10
metilprednisolona (IV)	5,603 ± 6,700 *	8,102 ± 6,507	0,5	7-10
prednisolona (VO)	3	1	-	-
prednisona (VO)	3,077 ± 1,853 *	4,895 ± 3,414 *	4	7-10

Comparação do índice de utilização médio e dias de uso de corticóides obtidos nos prontuários de pacientes internados em UTI, com regimes terapêuticos sugeridos pela OMS para casos de infecção por SARS-CoV-2 grave ou crítica. Os dados foram avaliados através do teste t de Student, onde * indica $p < 0,05$ em relação à sua contraparte dos dados padronizados pela OMS. Fonte: Adaptado de Lamontagne *et al* & o autor.

Ao compararmos os valores de DUI_m obtidos na Unidade com os calculados para as doses recomendadas pela OMS, via teste t de Student, foi possível observar que todos medicamentos padronizados para o uso em Covid-19 pela OMS apresentaram DUI_m de utilização distinta da recomendada dentro da UTI do Hospital Universitário, sendo que dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona apresentaram um Índice acima do ideal, enquanto a prednisona foi o único corticóide utilizado de maneira inferior à recomendada pelo protocolo (Apêndice B). A utilização destes fármacos acima dos padronizados valores considerados ideais, bem como acima dos preconizados pela OMS (com exceção à prednisona), pode apresentar riscos, especialmente aos considerarmos os efeitos adversos desta classe de fármacos, bem como, possíveis interações medicamentosas, comuns em pacientes polimedicados dentro do ambiente clínico crítico.

Por não apresentarem comparativo padronizado nas diretrizes da OMS, ao compararmos a prednisolona e a fludrocortisona com os intervalos de confiança de 0,9 à 1,1, concluímos que a prednisolona apresentou índice de utilização superior ao recomendando, enquanto a fludrocortisona utilização ideal dentro da faixa terapêutica para indivíduos adultos.

Avaliando o tempo de utilização dos corticóides foi possível constatar que apenas a dexametasona e a prednisona apresentavam diferenças significativas quanto ao tempo de tratamento utilizado, sendo ambas administradas em tempo inferior ao preconizado por protocolos da OMS, já a metilprednisolona e a

hidrocortisona apresentaram período de administração condizente com os regimes terapêuticos recomendados (Apêndice C).

Comparando os dados obtidos com as informações apresentadas por Bassetti e colaboradores (2017) em seu trabalho, é possível inferir que a administração de glicocorticóides em alta dosagem pode ter sido fator importante na aquisição de infecções oportunistas, especialmente fúngicas, porém, entendendo a situação crítica em que os pacientes deram entrada na Unidade e a avaliação risco-benefício, especialmente considerando a diminuição da mortalidade e utilização de VM (outro fator importante na aquisição de infecções oportunistas), o uso de corticóides em pacientes respiratórios por Covid-19 foi adequado e buscou a diminuição dos sintomas de SRAG e IRpA.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Os prontuários analisados neste trabalho permitiram concluir que o perfil de pacientes da UTI do HU foi condizente com o restante do perfil populacional observado em outros hospitais. Idade acima de 50 anos, sexo masculino e comorbidades prévias demonstraram serem fatores de risco para desenvolvimento de formas graves de Covid-19. O desenvolvimento de SRAG e IRpA foram os principais causadores de internação, levando à necessidade de utilização de VM.

Os prontuários também demonstraram que a mortalidade dos pacientes internados também seguiu o perfil de outros hospitais referenciados, nos quais a taxa de sobrevivência dos pacientes internados gravemente era de cerca de 75%.

A utilização de antibióticos não apresentou índices de utilização considerados totalmente adequados. Outro aspecto observado foi o emprego de fármacos de maior classificação dentro da escala AWaRe. Porém, entende-se que de maneira emergencial e sem padronização, em busca da prevenção de aquisição de infecções hospitalares, especialmente quando em utilização de ventilação mecânica e tratamento concomitante de imunossupressores (como corticóides), este uso foi adequado.

A utilização de antibióticos foi considerada adequada, visto que apenas 2 antibióticos apresentaram DUI inferior aos limites inferiores considerados recomendados pela literatura, sendo que os pacientes que receberam estes fármacos não permaneceram desassistidos de antibioticoterapia, e continuaram recebendo outras classes de antibióticos no mesmo período. Porém, esses resultados ascendem o alerta ao uso inadvertido de antibióticos, principalmente com o elevado risco de desenvolvimento de resistências à antibióticos, especialmente ao considerarmos que um dos medicamentos utilizados em dose sub-efetiva (ceftazedima + avibactam) é da classe *Reserve*.

Dentre os antifúngicos de via parenteral, apenas a micafungina apresentou índice de consumo ideal, sendo o único fármaco com desvio padrão igual a 0, onde todos os pacientes utilizaram a mesma dose, independente do tempo de uso. Outros antifúngicos orais também apresentaram índice ideal de consumo. A utilização de corticóides em doses acima da padronizada também pode ter sido fator importante na necessidade de utilização desses medicamentos, visto a maior predisposição do desenvolvimento de infecções fúngicas nestes casos.

Os corticóides apresentaram índice de utilização médio inadequado, visto que apenas a fludrocortisona (administrada em apenas um paciente) apresentou DUI dentro dos valores estabelecidos. Ao compararmos com os protocolos estabelecidos pela OMS, foi possível constatar a utilização destes fármacos em maior posologia, bem como por um maior período de tempo. Porém, em concordância com a literatura, pode-se inferir que a utilização destes fármacos foi relevante na diminuição de protocolos de ventilação mecânica e redução do dano pulmonar associado à síndrome respiratória aguda grave induzida pela Covid-19..

O acompanhamento da utilização de antibióticos, antifúngicos e corticóides é muito importante, especialmente em casos de pacientes críticos. E, mesmo que os índices gerais de utilização das três classes de medicamentos avaliados não apresentaram ser adequados conforme valores estabelecidos, esperava-se este resultados, visto o caráter de urgência no cuidado destes pacientes, bem como a interpretação da DDD sendo um norteador da dosagem diária, podendo ela variar conforme aplicabilidade de cada fármaco para indivíduos adultos, na busca por efetividade clínica e aumento da chance de sobrevivência do paciente.

Este estudo também pode servir como base na construção de protocolos de administração de medicamentos, auxiliando os profissionais envolvidos no processo de escolha de medicamentos, bem como no cuidado com a posologia administrada.

Certos resultados não são apresentados no trabalho pois não se encaixam com os objetivos principais do mesmo, e busca-se no futuro poder continuar avaliando-os em busca de garantir melhor acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em estado crítico.

Por se tratar de um estudo de caráter retrospectivo, entende-se que certas informações, especialmente critérios de prescrição e consumo dos medicamentos, podem não ter sido registradas ao longo dos dois anos em que a Unidade, esteve ativa, logo, certas conclusões podem estar incompletas, podendo gerar certo viés nas observações dos dados apresentados.

Ao longo da busca por outros artigos abordando o tema, notou-se que há poucas pesquisas na área dentro de hospitais brasileiros, especialmente em hospitais universitários, denotando a importância de um maior incentivo à produção científica, fortalecendo a pesquisa e a ciência brasileira.

6 REFERÊNCIAS

AGUILAR-PALACIO, I. *et al.* Covid-19 inequalities: Individual and area socioeconomic factors (aragón, Spain). **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 12, 2 jun. 2021.

ALWHAIBI, A. *et al.* Role of pharmacist during COVID-19 pandemic: A retrospective study focused on critically ill COVID-19 patients. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 29, n. 9, p. 1050–1055, 1 set. 2021.

ANDERSON, R. *et al.* Beneficial and harmful interactions of antibiotics with microbial pathogens and the host innate immune system. **Pharmaceuticals**. v. 3, n. 5, p. 1694-1710, 2010.

ANHØJ, J. *et al.* Analysis of antibiotic use patterns in Danish hospitals 2015-2021 using and adapted version of the who aware classification. **BMJ Open Quality**. v. 11, n. 4, 2022.

AOYAMA, E. A. Farmacoterapia na percepção dos discentes da área da saúde. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 1, n. 2, p- 485-492, 2018.

BAKER, M. A. *et al.* The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections. **Clinical Infectious Diseases Society of America**. p. 1748, 9 ago 2021.

BASSETI, M.; BOUZA, E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.72, n. 1, p. i39-i47, 2017.

BATILHA, G. E., *et al.* Covid-19 and corticosteroids: a narrative review. **Inflammopharmacology**. v. 30, n. 4, p. 1189-1205. 2022.

BENDALA ESTRADA, A. D., *et al.* Inadequate use of antibiotics in the covid-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. **BMC infectious diseases**. v. 21, p. 1-23, 2021.

BENKÖ, R. *et al.* Trends in the hospital-sector consumption of the WHO AWaRe group antibiotics in EU/EEA countries and the United Kingdom, 2010 to 2018. **Eurosurveillance**. v. 27, n. 41. p. 2101058, 2022.

BONAVENTURA, A.; MONTECUCCO, F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. **Diabetes Research and Clinical Practice**. Elsevier Ireland Ltd, v. 139, p. 203- 2020. 1 mai 2018.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Fungal Diseases: COVID-19 and Fungal Infections**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/fungal/covid-fungal.html>>. Acesso em: 05 de julho de 2023.

CHAMS, N. *et al.* COVID-19: A Multidisciplinary Review. **Frontiers in Public Health**, Frontiers Media S.A., v. 8, 29 jul. 2020.

CHAUDHURI, D. *et al.* Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Medicine**. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, v. 447, p. 521-537, 1 mai 2021.

CORDEIRO DE ABREU, J. A.; BRANDÃO, F.; SILVA, A. Uma “espada-de-dois-gumes”: bactérias & Covid-19. **Brazilian Journal of Development**, n. 5, p. 53750–53769, 2021.

CUTLER, D. M.; SUMMERS, L. H. The COVID-19 Pandemic and the \$16 Trillion Virus. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. American Medical Association, v. 324, p. 1495-1496, 20 out. 2020.

DA SILVA, R. M. R. *et al.* Use of monitoring indicators in hospital management of antimicrobials. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

DE MELO, C. M. L. *et al.* COVID-19 pandemic outbreak: The Brazilian reality from the first case to the collapse of health services. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, n. 4, p. 1–14, 2020.

DONOVAN, A. L. *et al.* Interprofessional care and teamwork in the ICU. **Critical Care Medicine**. Lippincott Williams and Wilkins, v. 46, p. 980-990, 2018.

GHIBU, S. *et al.* The particularities of pharmaceutical care in improving public health service during the COVID-19 pandemic. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 18, 1 set. 2021.

GHANNOUM, M. A., RICE, L. B. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of The Mechanisms with Bacterial Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 12, n. 4, p. 501-517, 1999.

GHIRALDELLI, D. *et al.* O uso de indicadores de infecção em Unidade de Terapia Intensiva: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, p.1-8 , 22 abr. 2021.

GRISARD, H. B. S. **.Avaliação da expressão gênica da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) e Serina Protease da Proteína Transmembrana 2 (TMPRSS2) em pacientes antes e após infecção por SARS-CoV-2.** Trabalho de

Conclusão de Curso- Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, p. 39, 2022.

GUSEV, E. *et al.* SARS-CoV-2-Specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. **International journal of molecular sciences**. v. 23, n. 3, p. 1716, 2022.

HAZEN, A. *et al.* Clinical pharmacists in Dutch general practice: an integrated care model to provide optimal pharmaceutical care. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 43, n. 5, p. 1155–1162, 1 out. 2021.

HEFFLER, E. *et al.* Inhaled Corticosteroids Safety and Adverse Effects in Patients with Asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 6, n. 3, p. 776–781, 1 mai 2018.

HOENIGL, M. *et al.* COVID-19-associated fungal infections. **Nature microbiology**. v. 7, n. 8, p. 1127-1140, 2022.

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**. v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021.

HU, X. *et al.* Cross-sectional study on the drug utilization and evaluation indicator of antibiotics used in pediatric population. **BMC Health Services Research**, v. 21, p. 1-10, 2021.

HUANG, J. *et al.* JAK inhibition as a new treatment strategy for patients with COVID-19. **Biochemical Pharmacology**, p. 115162, 27 jun 2022.

HUESPE, I. A. *et al.* Changes in the management and clinical outcomes of critically ill patients without COVID-19 during the pandemic. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, n. 1, p. 68–74, 1 jan. 2021.

JONES, D. L. *et al.* Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19. **Science of the Total Environment**, v. 749, 20 dez. 2020.

KARAM, G. *et al.* Antibiotics strategies in the era of multidrug resistance. **Critical Care**. v. 20, v. 1, p. 1-9, 2016.

KHILNANI, G. C. *et al.* Guidelines for antibiotic prescription in intensive care unit. **Indian Society of Critical Care Medicine**. v. 23, 2019.

KOLKHOF, P.; JOSEPH, A.; KINTSCHER, U. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism for cardiovascular and renal disorders – New perspectives for combination therapy. **Pharmacological Research**, v. 172, 1 out. 2021.

LAMONTAGNE, F. *et al.* A living WHO guideline on drugs for covid-19. **The BMJ**, v. 370, 4 set. 2020.

LEE, H. *et al.* Impact on patient outcomes of pharmacist participation in multidisciplinary critical care teams: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care Medicine** Lippincott Williams and Wilkins, v. 47, p. 1243-1250, 2019.

MARIN, G. B. *et al.* Predictors of COVID-19 severity: a literature review. **Reviews in medical virology**. v. 31, n.1, p. 1-10, 2021.

MEYER, N. J., GATTINONI, L., CALFEE, C. S. Acute respiratory distress syndrome. **The Lancet**. v. 398, n. 10300, p. 622-637, 2021.

MOKRANI, D. *et al.* Antibiotic stewardship in the ICU: time to shift into overdrive. **Annals of Intensive Care**. v.13, n. 1 p. 1-19, 2023.

MORENO, S. C. *et al.* Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, 2020.

MORRIS, A. C. *et al.* Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: a secondary analysis of the UNITE-COVID data set. **Critical Care**. v. 26, n. 1, p. 236, 2022.

NIWA, T.; IMAGAWA, Y.; YAMAZAKI, H. Drug Interactions between Nine Antifungal Agents and Drugs Metabolized by Human Cytochromes P450. **Current Drug Metabolism**. v. 15, p 651- 679, 2014.

OCHOA, G. *et al.* Multi-objective evolutionary design of antibiotic treatments. **Artificial Intelligence in Medicine**. p. 101759, 2020.

OLIANI, S. M.; GIL, C. D. Proteína antiinflamatória anexina 1: mecanismos celulares e relevância clínica. **Arq Ciênc Saúde**. v. 13. p 186- 191. 2006.

O'TOOLE, R. F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. **Clinical Microbiology and Infection**. v. 27, n. 12, p. 1772-1776, 2021.

PAULA, H. S. C. *et al.* An overview on the current available treatment for COVID-19 and the impact of antibiotic administration during the pandemic. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. Associação Brasileira de Divulgação Científica, v. 55, 2022.

PÉREZ-ACOSTA, G. *et al* Adherence to the indicators of respiratory care in intensive units in COVID time. **Journal of Healthcare Quality Research**, v. 36, n. 5, p. 310-311, 2021.

PONTES, M. A. *et al*. Rising drug prices in Brazil during COVID-19 pandemic: another threat to people's health. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, 2023.

PRIGITANO, A. *et al*. Yeast Bloodstream Infections in the COVID-19 Patient: a Multicenter Italian Study (FiCoV Study). **Journal of Fungi**. v. 9, n. 2, p. 277, 2023.

RAHMAN, S. *et al*. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 14, n. 5, p. 601–621, 2021.

RANG, H. P., RITTER, DALE, M.M. **Farmacologia Clínica**. 8, ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REWA, O. G., *et al*. Indicators of intensive care unit capacity strain: a systematic review. **Critical Care**, v. 22, p. 1-13, 2018.

RIBEIRO, K. B. *et al*. Social inequalities and COVID-19 mortality in the city of São Paulo, Brazil. **International Journal of Epidemiology**, v. 50, n. 3, p. 732–742, 1 jun. 2021.

SÁNCHEZ LÓPEZ, J. D. *et al*. The necessity to avoid the conflicts of interest in biomedical research. An ethical duty. **Journal of Healthcare Quality Research**. Elsevier Espana S.L.U, v. 36, p. 309-310, 1 set. 2021.

SANTOS LIMA, E. J. Respiratory Rate as a Predictor of Weaning Failure from Mechanical Ventilation. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 63, n. 1, p. 1–12, jan. 2013.

SHARLAND, M. *et al*. Classifying antibiotic in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe. **The Lancet Infectious Diseases**. v. 18, n. 1, p. 18-20, 2018.

SHARMA, A.; AHMAD FAROUK, I.; LAL, S. K. Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. **Viruses**. MDPI AG, v. 13, p. 202, 1 fev. 2021.

SWENSON, K. E., SWENSON, E. R. Pathophysiology of acute respiratory distress syndrome and COVID-19 lung injury. **Critical care clinics**. v. 37, n. 4, p. 749-776, 2021.

UNITED NATIONS (2023). **WHO chief declares end to COVID-19 as a global health emergency**. Disponível em:

<<https://news.un.org/en/story/2023/05/1136367#:~:text=WHO%20chief%20declares%20end%20to%20COVID%2D19%20as%20a%20global%20health%20emergency,-5%20May%202023&text=The%20head%20of%20the%20UN,no%20longer%20a%20global%20threat>>. Acesso em 07 de Junho de 2023.

WAGNER, C. *et al.* Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 8, 16 ago. 2021.

WILLIAMS, D. M. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. **Respiratory Care**. v. 63, p. 655-670, 2018.

WIRZ, Y. *et al.* Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcome in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. **Critical Care**. v. 22, p. 1-11, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2020, 5 de janeiro). **COVID-19- China**. Disponível em:

<<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>>. Acesso em 14 de Novembro de 2022.¹

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2020, 29 de junho). **Listings of WHO's response to COVID-19**. Disponível em:

<<https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>>. Acesso em 14 de Novembro de 2022.²

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2023). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: < <https://covid19.who.int/>>. Acesso em 25 de Abril de 2023.³

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2022). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard- Brazil**. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>>. Acesso em 14 de Novembro de 2022.⁴

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2023). **Statement of the fifteenth meeting of the IHT (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic**. Disponível em:

<[https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)>. Acesso em 07 de Junho de 2023.⁵

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2021). **WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021.**⁶

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2020). **Corticosteroids for COVID-19.**

Disponível em:

<<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>>.

Acesso em: 11 de de Junho de 2022.⁷

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2020). **Clinical management of COVID-19. 2020.**⁸

WU, Y. *et al.* Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19. **mSphere**, v. 5, n. 4, 26 ago. 2020.

YESUDHAS, D.; SRIVASTAVA, A.; GROMIHA, M. M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection Springer Science and Business Media** Deutschland GmbH, v. 49, p. 199-2013, 1 abr. 2021.

ZELEKE, A. J. *et al.* Length of stay analysis of COVID-19 hospitalizations using a count regression model and Quantile regression: a study in Bologna, Italy. **International journal of environmental research and public health**. v. 19, n. 4, . 2224, 2022.

ZENG, X. *et al.* Strain distribution and drug susceptibility of invasive fungal infection in clinical patients with systemic internal diseases. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. v. 8, p. 625024, 2021.

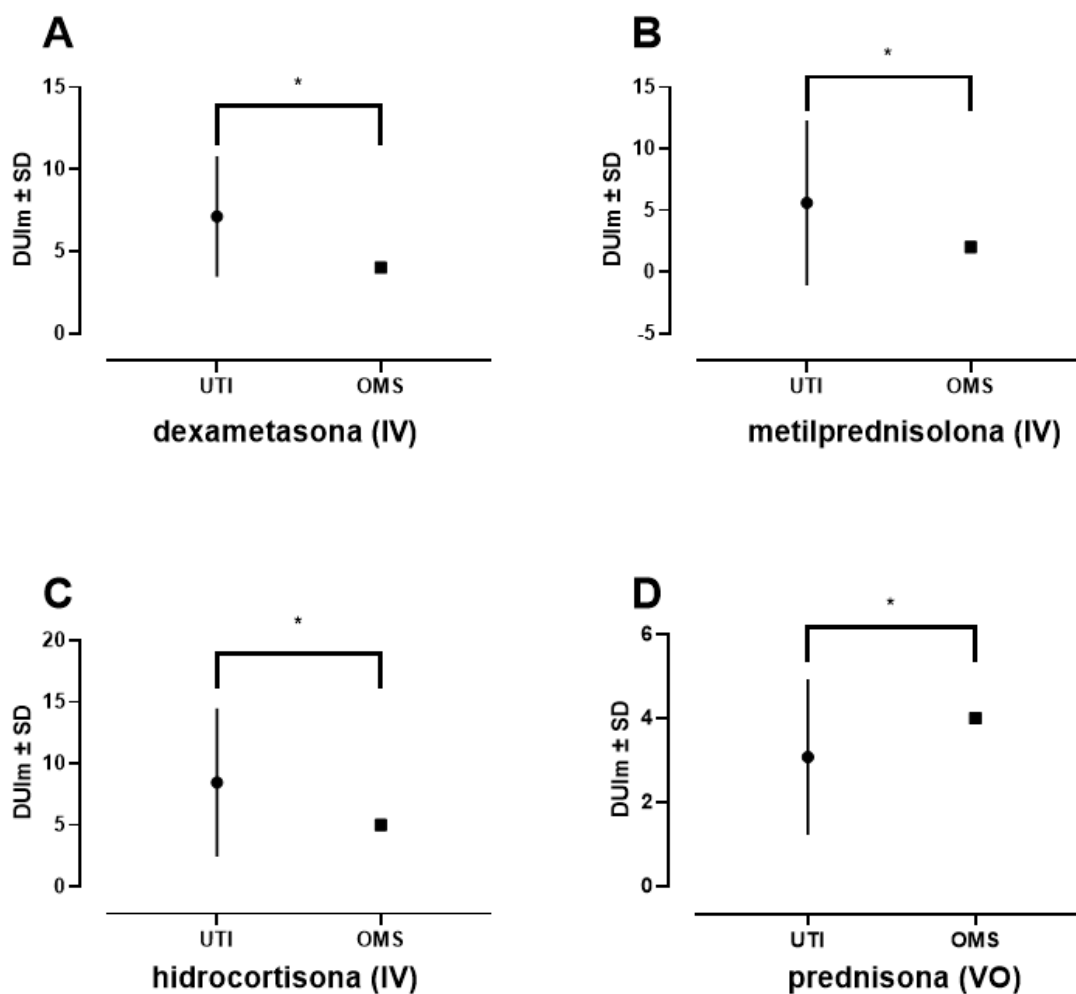
7 APÊNDICES

Apêndice A- Classificação ATC/DDD

Medicamento	ATC	DDD
ANTIBIÓTICOS		
amicacina (IV)	J01GB06	1,0 g
amicacina (Nebulização)	J01GB06	-
amoxicilina + clavulanato (IV)	J01CR02	3,0 g
amoxicilina + clavulanato (VO)	J01CR02	1,5 g
ampicilina (IV)	J01CA01	6,0 g
azitromicina (IV)	J01FA10	0,5 g
azitromicina (VO)	J01FA10	0,3 g
cefalexina (VO)	J01DB01	2,0 g
cefepima (IV)	J01DE01	4,0 g
ceftazidima (IV)	J01DD02	4 g
ceftazidima + avibactam (IV)	J01DD52	6,0 g
ceftriaxona (IV)	J01DD04	2,0 g
ciprofloxacino (IV)	J01MA02	08 g
clindamicina (IV)	J01FF01	1,8 g
levofloxacino (IV)	J01MA12	0,5 g
linezolida (IV)	J01XX08	1,2 g
meropenem (IV)	J01DH02	3,0 g
metronidazol (IV)	J01XDD01	1,5 g
metronidazol (VO)	J01XDD01	-
oxacilina (IV)	J01CF04	2,0 g
piperacilina + tazobactam (IV)	J01CR05	14 g
polimixina B (IV)	J01XB02	0,15 g
polimixina B (Nebulização)	J01XB02	-
sulfametoxazol (VO)	J01EC01	2,0 g
tigeciclina (IV)	J01AA12	0,1 g
trimetoprima (VO)	J01EA01	0,4 g
vancomicina (IV)	J01XA01	2 g
ANTIFÚNGICOS		
anfotericina B (IV)	J02AA01	35 mg
fluconazol (IV)	J02AC01	0,2 g
fluconazol (VO)	J02AC01	0,2 g
itraconazol (VO)	J02AC02	0,2 g
micafungina (IV)	J02AX05	0,1 g
voriconazol (VO)	J02AC03	0,4 g

Medicamento	ATC	DDD
CORTICÓIDES		
dexametasona (IV)	H02AB02	1,5 mg
fludrocortisona (VO)	H02AA02	0,1 mg
hidrocortisona (IV)	H02AB09	30 mg
metilprednisolona (IV)	H02AB04	20 mg
prednisona (VO)	H02AB07	10 mg
prednisolona (VO)	H02AB06	10 mg

Apêndice B- Comparação da DUIm de corticóides



Apêndice C- Comparação dos dias de utilização de corticóides