

Análise do impacto da pandemia da COVID-19 no consumo hospitalar de antimicrobianos

AUTORES

Marília Amaral Costa Frangioli, farmacêutica do HEAB.

Natali Canelli Valim, médica coordenadora do SCIH do HEAB.

Cláudio Penido Campos, médico da CCIH – HCRP/FMRP-USP.

Maisa Cabete Pereira Salvetti, diretora Geral HEAB.

Fernando Bellissimo Rodrigues, professor do Departamento de Medicina Social FMRP-USP.

RESUMO

A resistência bacteriana é considerada um importante problema de saúde pública e, no início de 2020, com a declaração da Organização Mundial da Saúde do surto do novo coronavírus (SARS-Cov-2), houve um alerta de que o uso indevido de antimicrobianos durante a pandemia da COVID-19 poderia acelerar o processo e disseminação da resistência bacteriana. Dentre as formas de avaliar o consumo do uso de antimicrobianos, tem-se o cálculo da dose definida diária (DDD), que estabelece o perfil da utilização dos fármacos na instituição de saúde e auxilia no uso racional de antimicrobianos. O presente artigo é um estudo observacional e descritivo cujo objetivo é analisar o aumento do consumo de antimicrobianos no período de janeiro a maio dos anos de 2019 a 2021 através da DDD e descrever ações para seu uso racional durante este período em um hospital público no interior do estado de São Paulo, com assistência exclusiva pelo Sistema Único de Saúde. Os resultados da DDD pré-pandemia (2019) e durante a pandemia (2020 e 2021) mostram um aumento importante do consumo de meropenem, vancomicina, polimixina B e tigeciclina. Os achados deste estudo corroboram outros relatos de aumento de microrganismos multirresistentes e do uso de antibióticos de amplo espectro durante a pandemia da COVID-19, reforçando que atividades para a implantação de um programa de uso racional de antimicrobianos se fazem cada vez mais necessárias, como a educação médica e formação de grupos multiprofissionais capacitados para o acompanhamento e discussão de casos clínicos.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana é considerada um importante problema de saúde pública e, atualmente, é discutida a importância do uso racional de antimicrobianos para desacelerar sua disseminação e reduzir seus impactos negativos⁽¹⁾.

No início de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2) uma emergência de saúde pública de interesse internacional. Dentre todos os desafios neste novo cenário, a OMS alertou que o uso indevido de antimicrobianos durante a pandemia da COVID-19 poderia acelerar o processo e disseminação da resistência bacteriana⁽²⁾.

Embora seja estimado que apenas um em cada seis pacientes infectados com o SARS-CoV-2 apresente complicações respiratórias com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), neste contexto, o risco de infecções relacionadas à assistência à saúde é aumentado e o uso de antimicrobianos e a transmissão de microrganismos multirresistentes é favorecido⁽³⁾.

Estima-se que os antimicrobianos correspondam de 20 a 50% dos gastos com medicação em hospitais, sendo 50% do seu uso analisado como inapropriado⁽⁴⁾. Este uso inapropriado envolve as etapas de prescrição, dispensação e administração do medicamento e contribui para o aumento dos gastos pelas instituições de saúde e do tempo de internação dos pacientes.

O consumo de antimicrobianos em uma instituição de saúde pode ser aferido pelo cálculo da dose definida diária (DDD) conceituada como “a dose média diária de manutenção, usada, habitualmente, por um indivíduo adulto, para a principal indicação terapêutica daquele antimicrobiano”⁽⁵⁾. Este indicador representa o consumo real do antimicrobiano no ambiente hospitalar e estabelece o perfil da utilização dos fármacos na Instituição de Saúde.

Os Programas de Uso Racional de Antimicrobianos, como o *Antimicrobial Stewardship*, são importantes para padronizar prescrições e reduzir custos hospitalares, eventos adversos relacionados aos antimicrobianos e a resistência bacteriana. O acompanhamento mensal do DDD é importante para a monitorização do consumo global dos antimicrobianos em uma instituição⁽⁶⁾.

JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o relato do aumento de microrganismos multirresistentes durante a pandemia da COVID-19 e a importância do uso racional dos antimicrobianos para o controle do surgimento e disseminação destes microrganismos, são necessários estudos para avaliar o comportamento do consumo de antimicrobianos em diferentes cenários de assistência e o impacto de ações para prevenção e controle de infecções hospitalares.

OBJETIVO

Analisar o aumento do consumo de antimicrobianos no período de janeiro a maio dos anos de 2019, 2020 e 2021 através da dose definida diária (DDD) e descrever ações para seu uso racional durante este período em um hospital público.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional e descritivo, realizado no Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB), um hospital público de média complexidade, localizado no interior do estado de São Paulo, com atendimento exclusivo pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que possui 112 leitos hospitalares divididos entre sala de estabilização clínica e unidades de internação clínicas, cirúrgicas e terapia intensiva. Durante a Pandemia, o hospital foi a primeira referência regional para internações da doença para a região central do Departamento Regional de Saúde III – Araraquara, chegando a 30 leitos de UTI e 20 leitos de enfermaria dedicados à assistência da COVID-19. A Figura 1 demonstra a evolução dos leitos destinados à COVID-19 no HEAB.

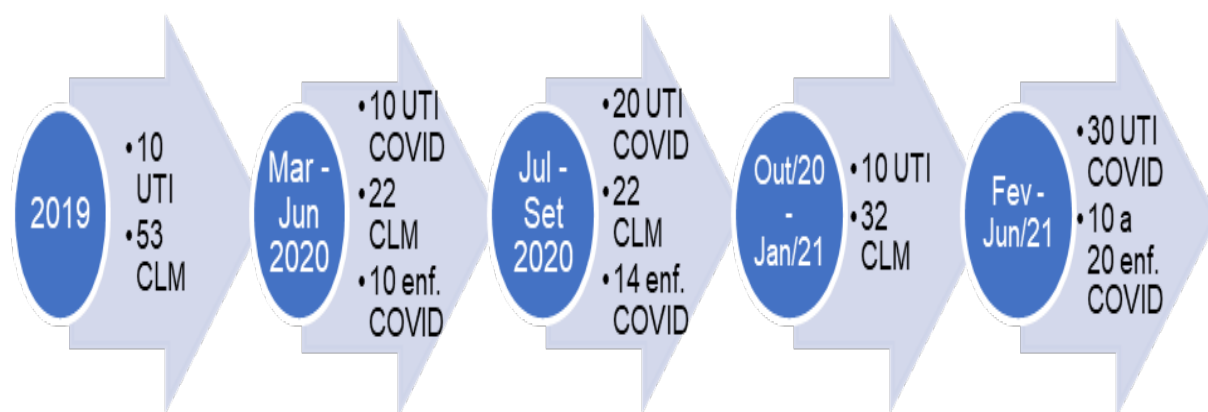


Figura 1 - Quantidade de leitos de enfermaria de clínica médica e de UTI no Hospital Estadual Américo Brasiliense entre 2019 e junho de 2021

O Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) da instituição é constituído por médicos infectologistas e enfermeiros. A instituição consta de uma equipe de farmacêuticos clínicos que participa frequentemente das discussões de casos clínicos e auxilia no uso de antimicrobianos quanto à dose, posologia, tempo de tratamento, tempo de infusão e diluente indicado. A DDD mensal é calculada pelo farmacêutico clínico e enviado para o SCIRAS.

Para o presente trabalho foi feito um comparativo dos dados de DDD de janeiro a maio de 2019 (pré-pandemia) e os dados de janeiro a maio de 2020 e 2021 (pandemia).

RESULTADOS

Mensalmente é realizado pelo farmacêutico clínico o cálculo da DDD dos antimicrobianos injetáveis definidos pela instituição como sendo de uso restrito, estes são: anfotericina B, anfotericina B complexo lipídico, anidulafungina, ertapenem, fluconazol, linezolida, meropenem, piperacilina + tazobactam, polimixina B, tigeciclina e vancomicina.

O cálculo da DDD é realizado pela seguinte fórmula: $(Ax100)/(BxP)$, sendo A a quantidade total do medicamento consumido no período considerado (em unidades internacionais ou grama), B a DDD estabelecida para o medicamento e P o número de pacientes/dia no mesmo período considerado.

Na **Tabela 1** é possível verificar os resultados de DDD dos antimicrobianos em um comparativo entre os meses de janeiro a maio de 2020 e 2021:

| | janeiro | | fevereiro | | março | | abril | | maio | |
|--------------------------------|---------|-------|-----------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|
| | 2020 | 2021 | 2020 | 2021 | 2020 | 2021 | 2020 | 2021 | 2020 | 2021 |
| ANFOTERICINA B | 0,00 | 14,58 | 6,39 | 4,58 | 11,29 | 0,91 | 3,79 | 0,00 | 1,07 | 3,43 |
| ANFOTERICINA COMPLEXO LIPÍDICO | 0,00 | 15,55 | 32,88 | 4,58 | 99,69 | 0,00 | 22,74 | 0,00 | 45,05 | 0,00 |
| ANIDULAFUNGINA | 0,61 | 7,48 | 5,75 | 7,22 | 0,00 | 36,26 | 17,68 | 15,92 | 11,26 | 9,60 |
| ERTAPENEM | 10,37 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 5,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| FLUCONAZOL | 28,07 | 66,67 | 1,28 | 60,14 | 59,25 | 30,53 | 20,34 | 12,62 | 66,82 | 31,21 |
| LINEZOLIDA | 0,00 | 3,40 | 0,00 | 4,81 | 0,00 | 0,32 | 2,65 | 0,00 | 0,38 | 0,00 |
| MEROPENEM | 52,78 | 52,04 | 23,34 | 69,63 | 34,12 | 206,64 | 46,71 | 173,16 | 61,56 | 170,97 |
| PIPERACILINA + TAZOBACTAM | 32,25 | 50,73 | 58,28 | 123,95 | 57,18 | 81,79 | 111,91 | 63,82 | 72,29 | 59,34 |
| POLIMIXINA B | 4,88 | 16,78 | 12,79 | 57,74 | 7,46 | 80,58 | 18,57 | 61,11 | 24,02 | 111,44 |
| TIGECICLINA | 9,15 | 0,00 | 14,71 | 0,00 | 0,00 | 4,45 | 0,00 | 17,01 | 0,00 | 19,81 |
| VANCOMICINA | 50,49 | 24,49 | 12,15 | 61,95 | 23,86 | 155,85 | 63,22 | 146,27 | 51,99 | 105,79 |

A **Tabela 2** ilustra a diferença entre os consumos (DDD) de antimicrobianos nos meses de janeiro a maio nos períodos pré-pandemia (2019) e durante seu início (2020).

| | janeiro | | fevereiro | | março | | abril | | maio | |
|--------------------------------|---------|-------|-----------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| | 2019 | 2020 | 2019 | 2020 | 2019 | 2020 | 2019 | 2020 | 2019 | 2020 |
| ANFOTERICINA B | 2,17 | 0,00 | 0,00 | 6,39 | 0,00 | 11,29 | 0,00 | 3,79 | 7,70 | 1,07 |
| ANFOTERICINA COMPLEXO LIPÍDICO | 24,00 | 0,00 | 0,00 | 32,88 | 0,00 | 99,69 | 0,00 | 22,74 | 0,00 | 45,05 |
| ANIDULAFUNGINA | 0,00 | 0,61 | 0,00 | 5,75 | 4,23 | 0,00 | 0,51 | 17,68 | 5,88 | 11,26 |
| ERTAPENEM | 0,00 | 10,37 | 0,00 | 0,00 | 2,35 | 5,27 | 1,52 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| FLUCONAZOL | 9,13 | 28,07 | 9,69 | 1,28 | 10,81 | 59,25 | 6,09 | 20,34 | 32,83 | 66,82 |
| LINEZOLIDA | 1,78 | 0,00 | 2,91 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 3,81 | 2,65 | 13,23 | 0,38 |
| MEROPENEM | 79,15 | 52,78 | 39,26 | 23,34 | 60,65 | 34,12 | 25,79 | 46,71 | 57,08 | 61,56 |
| PIPERACILINA + TAZOBACTAM | 44,79 | 32,25 | 34,62 | 58,28 | 28,48 | 57,18 | 41,31 | 111,91 | 46,34 | 72,29 |
| POLIMIXINA B | 20,63 | 4,88 | 5,17 | 12,79 | 11,60 | 7,46 | 0,17 | 18,57 | 10,29 | 24,02 |
| TIGECICLINA | 15,22 | 9,15 | 9,69 | 14,71 | 0,00 | 0,00 | 8,63 | 0,00 | 27,68 | 0,00 |
| VANCOMICINA | 47,18 | 50,49 | 27,51 | 12,15 | 30,44 | 23,86 | 39,95 | 63,22 | 48,51 | 51,99 |

A preocupação com a presença de coinfeções bacterianas em pacientes com COVID-19 resultou no aumento expressivo da prescrição empírica de antimicrobianos. Estudos têm evidenciado este aumento no consumo de antibióticos, principalmente em unidades que prestam assistência a pacientes internados com infecção pelo SARS-CoV-2. A análise de um estudo de coorte espanhol mostrou a elevação no consumo global de antibióticos em um hospital da Espanha, nas primeiras semanas da epidemia no país, mais significativo nas alas destinadas ao tratamento da COVID-19⁽⁷⁾.

Podemos observar um aumento importante no consumo de antimicrobianos como meropenem, polimixina B, tigeciclina e vancomicina no período de janeiro a maio de 2021 quando comparado aos mesmos meses de 2020. Apesar dos dados coletados não diferenciarem se os antimicrobianos foram utilizados para tratamento de infecções bacterianas em pacientes com COVID-19, o aumento do consumo destes fármacos ocorreu concomitantemente ao período em que houve incremento na disponibilização de leitos e nas internações de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 na instituição.

Tal fato corrobora com a preocupação da OMS quanto ao aumento do uso de antimicrobianos durante a pandemia do novo coronavírus. Além da relação usual dos antimicrobianos padronizados na instituição, foi necessária a aquisição de novos fármacos como a ceftazidima + avibactam e daptomicina, utilizados para tratamento de infecções causadas por microrganismos resistentes. No presente trabalho, não foi feita a análise dos microrganismos multirresistentes isolados na instituição no período analisado.

Mesmo com a elevação no consumo e no número de pacientes internados em uso de antimicrobianos, houve acompanhamento diário destes tratamentos pelos médicos infectologistas do SCIRAS da instituição e discussão de caso a caso nas visitas multiprofissionais que ocorrem nos setores assistenciais.

Um ponto importante a ser destacado foi a participação diária dos farmacêuticos clínicos nas visitas multiprofissionais, bem como o acompanhamento no ajuste das doses dos antimicrobianos pelo peso e função renal dos pacientes, além da monitorização do tempo de tratamento e de infusão das medicações para prevenir eventos adversos e garantir estabilidade destas. Em pacientes obesos, com função renal alterada ou com risco de lesão renal aguda que estavam em tratamento com vancomicina era sugerido a realização da vancocinemia para monitorização do nível sérico e ajuste de doses da medicação quando necessário. Algumas dificuldades foram encontradas neste manejo, pois a realização deste exame ocorre em um laboratório parceiro da instituição e a demora na obtenção do resultado foi um fator complicador na adesão para sua solicitação.

Outro desafio encontrado durante a pandemia e que corroborou para o aumento da prescrição de alguns antimicrobianos como meropenem, tigeciclina, amicacina e gentamicina foi o período de desabastecimento de polimixina B. Neste momento, os médicos infectologistas orientaram o ajuste das prescrições de antibióticos para o tratamento de pacientes com infecções por microrganismos resistentes com os medicamentos disponíveis.

Outra estratégia adotada foi o início do uso do exame de procalcitonina na rotina assistencial como direcionador na avaliação do início de antimicrobianos, objetivando auxiliar na diferenciação da infecção bacteriana secundária no paciente com COVID-19.

A instituição deste estudo avança com atividades para garantir o uso racional de antimicrobianos, como a indicação e descalonamento de antibióticos guiados por cultura, discussão da indicação, posologia e tempo de uso destes fármacos com médicos infectologistas, além da monitorização das prescrições, posologia e eventos adversos pelos farmacêuticos clínicos.

Estas estratégias, além de reduzir gastos pela instituição, contribuem para a redução de microrganismos resistentes e dos eventos adversos que são comumente relacionados ao uso de antimicrobianos, como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, mielotoxicidade e hipersensibilidade⁽⁸⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia do novo coronavírus trouxe diversos desafios para a população e para os profissionais de saúde. O que era considerado um perigo futuro, como a resistência bacteriana, se mostrou uma realidade com o aparecimento de bactérias super-resistentes neste novo cenário. Os achados deste estudo corroboram outros relatos de aumento de microrganismos multirresistentes e do uso de antibióticos de amplo espectro durante a pandemia da COVID-19⁽⁹⁾.

Dada a dificuldade de diferenciar a COVID-19 de pneumonia bacteriana, além da grande pressão que os profissionais de saúde são submetidos e que a maioria dos pacientes faz uso de antimicrobianos durante a internação durante a pandemia da COVID-19, atividades para a implementação de um programa de uso racional de antimicrobianos são cada vez mais importantes, como a educação e conscientização médica relacionada ao uso de antimicrobianos, além da formação de um grupo multiprofissional capacitado para o acompanhamento e discussão de casos clínicos¹⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cars O, Chandy SJ, Mpundu M, Peralta AQ, Zorzet A, So AD. Resetting the agenda for antibiotic resistance through a health systems perspective. *Lancet Glob Health*. 2021 Jul;9(7):e1022-e1027. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00163-7. PMID: 34143980.
2. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report 51 [Internet]. Geneva 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (accessed 10 May 2021).
3. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
4. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(1):97-101
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na internet]. Uso racional de antimicrobianos e a resistência bacteriana. [acesso em 01 de julho de 2021]. Disponível em https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/uso_estrategias14.htm.
6. WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Guisado-Gil, AB, Infante-Domínguez, C, Peñalva, G, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Consumption and Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections. *Antibiotics* 2020,9, 816; doi:10.3390/antibiotics9110816
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na internet]. Antimicrobianos: bases teóricas e estudos clínicos. [acesso em 29 de julho de 2021]. Disponível em https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/macrolideos6.htm.

9. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Oct;26(5):433-441. doi: 10.1097/MCC.0000000000000755. PMID: 32739970.
10. Huttner B.D, G. Catho, J.R. Pano-Pardo, C. Pulcini, J. Schouten. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection* 26 (2020) 808e810. doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024