

Stewardship de antimicrobianos em uma unidade de terapia intensiva durante a pandemia da COVID-19 em um hospital privado

Stewardship of antimicrobials in an intensive care unit during the COVID-19 pandemic in a private hospital

Stewardship de antimicrobianos en una unidad de cuidados intensivos durante la pandemia de COVID-19 en un hospital privado

Recebido: 20/06/2022 | Revisado: 22/07/2022 | Aceito: 08/09/2022 | Publicado: 10/09/2022

Nathália Franco Roriz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1627-2716>
Hospital Unimed Campo Grande, Brasil
E-mail: nathaliaf.roriz@hotmail.com

Isadora Padilha Ribolis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2972-653X>
Hospital Unimed Campo Grande, Brasil
E-mail: isapribolis@gmail.com

Janaina Matias dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3361-5987>
Hospital Unimed Campo Grande, Brasil
E-mail: janainamatias10@hotmail.com

Haydee Marina do Valle Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-5810>
Hospital Unimed Campo Grande, Brasil
E-mail: haydee.pereira@unimedcg.coop.br

Danielle Bogo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0233-3047>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: daniellebogo@hotmail.com

João Ricardo Filgueiras Tognini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6980-7131>
Hospital Unimed Campo Grande
E-mail: jrtognini@hotmail.com

Rita de Cássia Avellaneda Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9324-7018>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: rita.guimaraes@ufms.br

Resumo

O gerenciamento de antimicrobianos é uma das ferramentas de atuação do farmacêutico clínico. A COVID-19 foi um dos grandes desafios para toda a equipe multiprofissional, uma vez que a pandemia afetou diretamente o sistema de saúde terciário, gerando impactos significativos no mundo em relação a terapia antimicrobiana. Atuação do farmacêutico clínico se faz necessária garantir a segurança na cadeia medicamentosa e contribui com a diminuição da resistência antimicrobiana e uso racional. O objetivo do estudo foi relatar o acompanhamento do farmacêutico clínico nos pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19, admitidos em uma unidade de terapia intensiva, no período de março a junho de 2020, em um hospital privado de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Tratou-se de um estudo descritivo, observacional de abordagem quantitativa. Para a coleta de dados utilizou-se um formulário específico para a pesquisa, preenchidos a partir dos registros do prontuário dos pacientes. Participaram 58 pacientes, sendo 72,41% do sexo masculino, com média de idade de $\pm 61,01$ anos. Foram analisadas 104 intervenções farmacêuticas relacionadas à prescrição de antimicrobianos, sendo o ajuste de tempo de tratamento o mais frequente (17,30%), e a economia gerada foi de 81%, uma otimização de custo evitável de R\$ 25.195,76. O estudo conclui que a pandemia pela COVID-19 foi um marco na assistência à saúde em geral, em especial sobre a atuação do farmacêutico clínico frente ao acompanhamento da terapia antimicrobiana, com ênfase na unidade de terapia intensiva.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Farmacoeconomia; Assistência à saúde.

Abstract

Antimicrobial management is one of the clinical pharmacist's tools. COVID-19 was one of the great challenges for the entire multiprofessional team, since the pandemic directly affected the tertiary health system, generating impacts in

the world in relation to antimicrobial therapy. The role of the pharmaceutical pharmacist is necessary to ensure safety in the rationality of medicines and to contribute to the reduction of antimicrobial resistance and rational use. The objective of the study was related to the follow-up of the clinical pharmacist in patients with a positive diagnosis for COVID-19, supported in an intensive care unit, from March to June 2020, in a private hospital in Campo Grande, Mato Grosso do Sul. It was a descriptive, observational approach study. For data collection, a specific research form was used, filled out from the patient's records. Fifty eight patients participated, being 72.41% male, with a mean age of ± 61.01 years. There were 10 pharmaceutical interventions related to prescription, being the most frequent treatment time adjustment (17.44% and 30% of treatment), a cost optimization of 81%, a cost optimization of R\$25.195,76. The study concludes that the COVID-19 pandemic was a milestone in health care in general, especially regarding the role of the clinician in the monitoring of antimicrobial therapy, with emphasis on the intensive care unit.

Keywords: Antimicrobials; Pharmacoeconomics; Health care.

Resumen

El manejo antimicrobiano es una de las herramientas del farmacéutico clínico. El COVID-19 fue uno de los grandes desafíos para todo el equipo multiprofesional, ya que la pandemia afectó directamente al sistema terciario de salud, generando impactos significativos en el mundo en relación a la terapia antimicrobiana. El papel del farmacéutico clínico es necesario para garantizar la seguridad en la cadena del medicamento y contribuye a la reducción de las resistencias antimicrobianas y al uso racional. El objetivo del estudio fue relatar el seguimiento del farmacéutico clínico en pacientes con diagnóstico positivo para COVID-19, ingresados en unidad de cuidados intensivos, de marzo a junio de 2020, en un hospital privado de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Fue un estudio observacional descriptivo con enfoque cuantitativo. Para la recolección de datos, se utilizó un formulario específico para la investigación, llenado a partir de los registros de las historias clínicas de los pacientes. Participaron 58 pacientes, siendo el 72,41% de sexo masculino, con una edad media de $\pm 61,01$ años. Se analizaron un total de 104 intervenciones farmacéuticas relacionadas con la prescripción de antimicrobianos, siendo el ajuste del tiempo de tratamiento el más frecuente (17,30%), y el ahorro generado fue del 81%, optimización de costos evitables de R\$ 25.195,76. El estudio concluye que la pandemia de COVID-19 marcó un hito en la atención de la salud en general, especialmente en el papel del farmacéutico clínico en el seguimiento de la terapia antimicrobiana, con énfasis en la unidad de cuidados intensivos.

Palabras clave: Antimicrobianos; Economía Farmacéutica; Prestación de atención de salud.

1. Introdução

O uso racional de medicamentos é uma prática segura realizada pelos farmacêuticos clínicos das unidades hospitalares, uma vez que o intuito é garantir o fornecimento das medicações corretas, em suas doses adequadas e corroborando com as necessidades clínicas solicitadas, a fim de evitar eventos indesejáveis para os pacientes (Reis, 2013). A farmácia clínica tem como objetivo principal construir uma relação entre paciente e instituição, promovendo maximização da evolução clínica de forma assertiva e adequada, quanto ao processo da dispensação, averiguação da indicação correta e administração de forma segura (Vasconcelos et al., 2017).

A presença deste profissional ainda precisa percorrer um caminho árduo para melhores condições de visibilidade perante a sociedade, porém fica evidente através das publicações científicas o quanto se faz necessário a inclusão do farmacéutico clínico no cuidado direto dos pacientes e auxílio das equipes de saúde, com evidências de menores taxas de erros de medicação e benefícios diretos na evolução e desfechos clínicos positivos (Siqueira et al., 2021).

A infecção secundária é um problema relacionado à admissão hospitalar, porém a SARS pode levar à uma maior necessidade de cuidados em terapia intensiva e a partir disso as coinfeções e as superinfecções podem se fazer presentes no curso do tempo de internação nestas unidades, devido ao uso de dispositivos invasivos, ventilação mecânica, uso de múltiplas drogas endovenosas, promovendo invasão de microrganismos (Fernandes, 2021; Feldman & Anderson, 2021). As coinfeções bacterianas e fúngicas nos pacientes positivos para COVID-19 podem caminhar com aumento da gravidade da doença, devido aumento da inflamação sistêmica do paciente, o que gera aumento no tempo de recuperação e na gravidade dos sintomas (Chen et al., 2020).

A análise dos antibióticos e antifúngicos prescritos é um dos pontos importantes do acompanhamento pelo farmacéutico clínico durante sua análise terapêutica, sendo mais relevante durante a pandemia pela COVID-19. A

Organização Mundial de Saúde desde 2012, propôs uma meta mundial que visa a diminuição da resistência bacteriana e seletividade terapêutica, diante disso, o uso racional de antibióticos durante a pandemia se tornou a peça chave do acompanhamento farmacoterapêutico, pois pouco se sabia do manejo terapêutico frente à uma doença desconhecida como a COVID-19 e a proposta do cuidado do farmacêutico clínico era manter a melhor terapêutica visando melhor desfecho clínico. A pandemia contribuiu para o aumento das infecções por patógenos multirresistentes, e acelerou uma previsão de que até 2050, 10 milhões dos óbitos anuais seriam atribuídos a resistência aos antimicrobianos, devido aumento importante no uso de antibióticos para tratar os pacientes com diagnóstico de COVID-19, aumentou-se a exposição a agentes antimicrobianos usados como último recurso para o tratamento de infecções bacterianas graves (World Health Organization [WHO], 2020; Organização Pan-Americana da Saúde [OPAS], 2021).

O serviço do farmacêutico clínico apresentado neste artigo demonstra que o acompanhamento individualizado dos pacientes é necessário, uma vez que propõe melhorias no manejo terapêutico de antimicrobianos, na tentativa de minimizar a pressão seletiva dos antibióticos frente às infecções bacterianas e com isso, diminuir a prescrição desses antimicrobianos sem direcionamento e sem estratégias, portanto, este estudo descreve o acompanhamento do farmacêutico clínico hospitalar no gerenciamento de antimicrobianos e antifúngicos nos pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19 admitidos em uma unidade de terapia intensiva, no período de março à junho de 2020, em um hospital privado de Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, observacional, com abordagem quantitativa, com corte transversal e de caráter retrospectivo, realizado com pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva em Hospital Privado de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, com diagnóstico positivo para COVID-19.

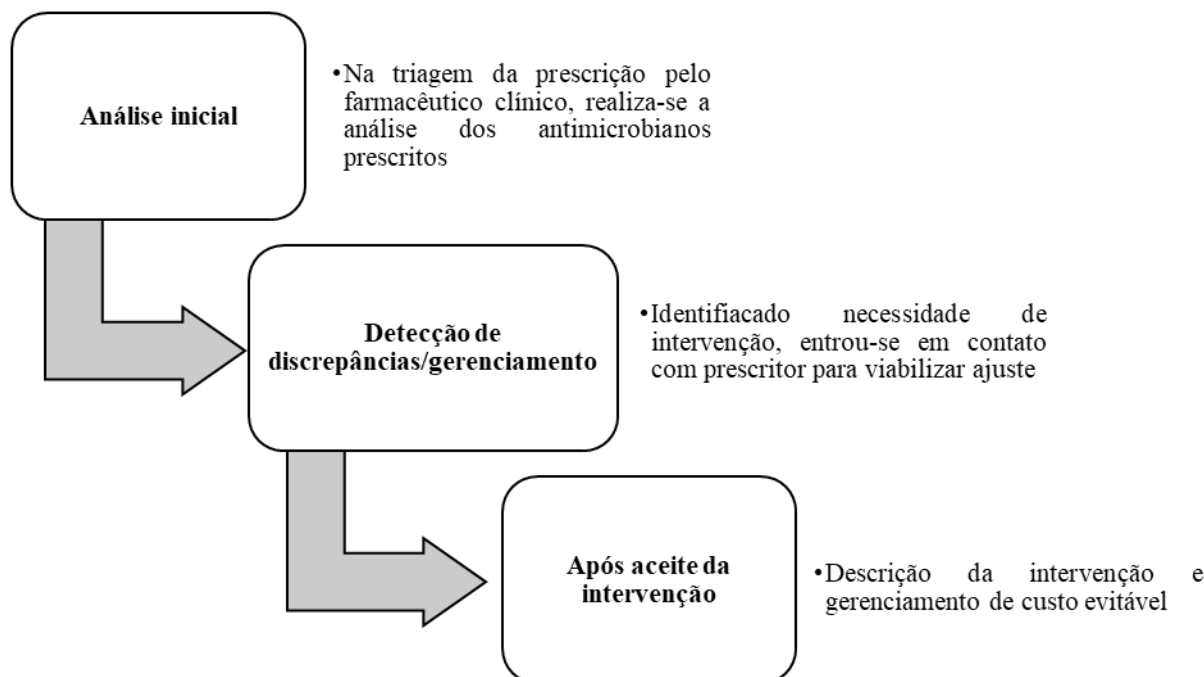
Foram incluídos no estudo prontuários de pacientes com idade igual e/ou superior a 18 anos, internados na UTI. O período do estudo compreendeu o período de março a junho de 2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, (número do parecer: 4.575.803), em 05 de março de 2021, e a coleta de dados foi por meio de instrumento de coleta do pesquisador, avaliando a terapêutica antimicrobiana escolhida, presença de microrganismos, análise das intervenções farmacêuticas realizadas frente às estratégias terapêuticas mais adequadas para determinados casos e gerenciamento do custo evitável após intervenção.

Foi realizada a análise retrospectiva por meio das avaliações pelo farmacêutico clínico da instituição de pesquisa, onde mensurou o impacto econômico obtido por meio das intervenções farmacêuticas realizados quanto ao gerenciamento de antimicrobianos. Inicialmente avaliou-se a prescrição dos antimicrobianos, posteriormente o farmacêutico clínico realizou a validação da terapêutica prescrita, alinhado com a análise técnica dos exames laboratoriais e seguimento clínico, para corroborar com a intervenção a ser solicitada. Uma vez avaliada as discrepâncias ou melhorias na terapêutica, acordou-se com equipe médica a melhor intervenção medicamentosa para o paciente. Após, realizou-se a descrição em planilha de Excel® 2019, para registro e posterior análise de custo.

Para a análise de custo utilizou-se cálculo simples de custo evitável, com a diferença de custo inicial (C.I.), valor de custo unitário de antimicrobianos sem intervenção, subtraindo o valor unitário após o ajuste da intervenção solicitada (C.F.), comparando a redução de custo (R.C.) total ($C.I. - C.F = R.C.$), o valor final da prescrição, após o ajuste do antimicrobiano diante da análise estratégica realizada (intervenção). Os dados obtidos foram submetidos à análise descritiva simples, bem como exploradas as possíveis associações entre as variáveis.

A fim de viabilizar o acompanhamento e gerenciamento do uso de antimicrobianos, a pesquisadora desenvolveu a seguinte metodologia conforme protocolo institucional (Hospital particular):

Figura 1: Metodologia para acompanhamento e gerenciamento Stewardship, desenvolvido pela pesquisadora, utilizando protocolo institucional.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

3.1 Perfil das amostras do estudo

Foram avaliados neste estudo 64 pacientes com diagnóstico positivo para o vírus da COVID-19, destes, 58 atenderam todos os critérios para inclusão, diante disso, observou-se que a maioria era do sexo masculino (n=42; 72,41%) e 16 (27,58%) do sexo feminino. A faixa de idade mais encontrada foi a de 60 a 79 anos de idade (n=28; 48,27%), seguida da faixa de idade entre 40 à 59 anos com 17 pacientes (29,31%), e 12,06% possuíam de 20 à 39 anos (n=7), e 10,34% (n=6) dos pacientes apresentavam idade ≥ 80 anos. A média de idade encontrada foi de $\pm 61,01$ anos.

Estudos corroboram com os dados encontrados nesta pesquisa, no qual a prevalência de casos de hospitalização foi do sexo masculino, com faixa etária maior que 60 anos. Gomes et al. (2021) apresentam em sua análise, dados da 1ª a 33ª semana epidemiológica da COVID-19 no Brasil e ressaltam que a prevalência de casos com necessidade de hospitalização são os indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 30 anos, e os casos de hospitalização e óbito, concomitantemente mantêm-se no sexo masculino, porém a idade se eleva, sendo aqueles com idade igual ou superior a 60 anos.

Em consonância com o presente estudo, uma meta-análise realizada na China, corrobora com os dados obtidos neste estudo onde a população de maior incidência de casos positivos eram do sexo masculino, e um estudo realizado no Espírito Santo, sobre prevalência de hospitalização pela COVID-19, mantêm-se em destaque o sexo masculino com idade mais avançada (60 anos ou mais) (Fang et al., 2020; Mascarello et al., 2021).

Ressalta-se que no início da pandemia não havia ainda grandes estudos das variantes de preocupação do SARS-CoV-2. O surgimento das mutações é um evento natural e esperado pelo processo evolutivo dos vírus, o coronavírus apresenta uma menor frequência de mutações, quando comparadas com o vírus da Influenza por exemplo. No Brasil a primeira identificação da variante de interesse foi a P.2, identificada no Brasil em meados de abril de 2020, carregando mutações na proteína S: E484K, D614G e V1176F, sendo a possível encontrada nos pacientes do presente estudo (Centre for Disease Control and Prevention [CDC], 2021; OPAS, 2021, Lauring, 2021).

3.2 Tempo de internação hospitalar e necessidade de procedimentos invasivos na UTI

Avaliando os dias de internação destes pacientes na unidade de terapia intensiva nota-se que a média de dias foi de $\pm 17,20$ dias, sendo a faixa de dias de internação na UTI de maior prevalência variando entre 2 à 14 dias, com 50% (n=29) dos pacientes. Os pacientes que permaneceram internados na faixa de tempo de 15 a 30 dias foram 39,65% (n=23, e seis (10,34%) pacientes ficaram com dias igual ou superior à 30 dias na UTI. Em relação ao tempo de internação hospitalar em geral, associando o tempo de permanência na UTI e em leitos de enfermaria para reabilitação e recuperação para promoção da alta segura, a média de dias foi de $\pm 41,67$ dias.

Uma revisão sistemática realizada na China, por Rees et al. (2020), apresenta uma perspectiva de tempo de internação em relação ao tempo dos demais países do mundo, um comparativo com o tempo de internação. O tempo de permanência hospitalar na China foi superior ao encontrado na análise de outros hospitais, onde a permanência hospitalar na China variou de 4 a 53 dias, e em outros países essa variação foi entre 4 a 21 dias, e em relação a permanência na UTI o tempo ficou na mesma faixa de 5 a 19 dias, estando próximo aos valores encontrados neste estudo (Rees, 2020).

Os estudos corroboram com o encontrado no cenário da instituição de estudo, onde a avaliação da internação hospitalar em geral apresentou uma permanência hospitalar entre 6 à 108 dias, e para UTI uma faixa de tempo de 3 à 50 dias de internação. Um projeto realizado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), realizou um levantamento em cerca de 50 UTI's públicas e privadas, e validou que o tempo médio de permanência hospitalar para tratamento de COVID-19 foi de 22 dias, e na UTI em média 11,6 dias, e a média deste estudo na permanência da UTI foi de 17,2 dias, assim ficando na faixa de tempo das UTI's do Brasil (PROADI-SUS, 2021).

Avaliando os pacientes que foram à óbito em relação ao tempo de internação, do total de 20 óbitos do estudo, 45% (n=9) estavam na faixa de tempo de 2 a 14 dias de internação na UTI, seguido de 40% (n=8) de 15 a 30 dias e 15% (n=3) acima de 30 dias de internação.

Do total de pacientes do estudo observou-se que 100% das amostras coletadas necessitaram de intubação orotraqueal com suporte de ventilação mecânica invasiva, destes 31,03% (n=28) foram extubados, sem evoluírem com a necessidade de traqueostomia. A traqueostomia é um procedimento comumente realizado em pacientes com tempo prolongado de intubação orotraqueal, sendo considerada para os pacientes com COVID-19, preferencialmente após o décimo dia de ventilação mecânica, por diminuir o risco de transmissão do vírus devido o tempo proporcional a diminuição da carga viral, pois o procedimento é causador de aerossóis, e este tempo vem paralelo à possíveis melhoras clínicas e ventilatórias dos pacientes, o que proporciona melhores indicações para o procedimento (Travis et al., 2020; Jeffrey et al., 2020; Vicente, Sant'Ana, Sardenberg, 2020). A traqueostomia fora realizada em 39,65% (n=23) dos pacientes do estudo, e a média de dias de necessidade de ventilação mecânica foi de $\pm 14,65$ dias.

3.3 Uso de antimicrobiano e culturas microbiológicas positivas

Por meio da análise farmacoterapêutica observou-se que todos fizeram uso de pelo menos um princípio ativo de antimicrobiano, pois a associação de antibióticos e infecção bacteriana secundária ao COVID-19 foi um achado em 100% dos pacientes do estudo. Abaixo segue a Tabela 1 que mostra quais os antibióticos utilizados pelos pacientes bem como o uso de mais de uma opção terapêutica para o mesmo paciente devido a determinados aspectos clínicos e laboratoriais que exigem a necessidade de combinações terapêuticas e escalonamentos.

Tabela 1: Uso de antibióticos nos pacientes hospitalizados na UTI com diagnóstico positivo para COVID-19, no período de março à junho de 2020, em Campo Grande/MS.

Antibióticos	Quantidade	Porcentagem
Azitromicina	55	21,07%
Piperacilina+Tazobactam	55	21,07%
Ceftriaxona	48	18,39%
Meropenem	39	14,94%
Teicoplanina	16	6,13%
Polimixina B	14	5,36%
Amicacina	14	5,36%
Levofloxacino	8	3,06%
Sulfametoxazol+Trimetoprima	5	1,91%
Linezolida	4	1,53%
Ceftalozana+Avibactam	1	0,38%
Daptomicina	1	0,38%
Vancomicina	1	0,38%
Total	261	100%

Fonte: Autores.

O uso de múltiplas classes de antimicrobianos pode estar relacionado pelo fato da exposição à microrganismos existentes no ambiente hospitalar, e as coinfeções bacterianas nos pacientes de UTI com COVID-19 tornou-se recorrentes, e o uso empírico de antimicrobianos de forma exponencial possibilitam o aumento da resistência a esses medicamentos (Catón et al., 2020). A escolha do tratamento, direcionado, quanto o empírico, visa garantir a sobrevivência dos pacientes graves, mas a avaliação global dos critérios para a escolha assertiva depende das características dos pacientes, da gravidade do quadro, do local de internação prévia, bem como o tempo de internação na unidade hospitalar, para traçar se a infecção foi adquirida na comunidade ou está relacionada à assistência de saúde no âmbito hospitalar (Vidal et al., 2021; Langford et al., 2020).

A infecção secundária é um problema relacionado à admissão hospitalar, porém a SARS pode levar à uma maior necessidade de cuidados em terapia intensiva, e a partir disso as coinfeções e as superinfecções podem se fazer presente no curso do tempo de internação nestas unidades, devido ao uso de dispositivos invasivos, ventilação mecânica, uso de múltiplas drogas endovenosas, promovendo invasão de microrganismos (Fernandes et al., 2021; Feldman & Anderson, 2021). As coinfeções bacterianas e fúngicas nos pacientes positivos para COVID-19 podem caminhar com aumento da gravidade da doença, devido ao aumento da inflamação sistêmica do paciente, o que gera aumento no tempo de recuperação e na gravidade dos sintomas (Chen et al, 2020). Do total de pacientes com pelo menos uma cultura microbiológica positiva, 15 (35,71%) foram à óbito em decorrência das complicações pela COVID-19 e com infecção hospitalar, bacteriana ou fúngica.

Os antibióticos são prescritos na suspeita ou confirmação da presença de microrganismo em determinado sítio de infecção e não para o tratamento da COVID-19, prescreve-se essa terapêutica diante da complexidade e piora significativa do quadro clínico dos pacientes, porém, seguindo a recomendação da OMS, o tratamento deve-se seguir um direcionamento, coleta de culturas dos locais de infecção ou provável infecção e garantir um tempo de tratamento mais breve possível, a fim de minimizar riscos da exposição para os pacientes, bem como insuficiência renal aguda ou hepática, dentre outras (Vidal et al., 2021; Organização Mundial de Saúde [OMS], 2021; Cheng et al., 2020; Santis et al., 2021).

Os pacientes do estudo foram submetidos à análise de cultura microbiológica, dentre elas, urina, secreção traqueal, sangue e culturas de vigilância. A importância da identificação dos microrganismos é direcionar a terapêutica adequada e guiada pelo resultado do antibiograma para traçar a estratégia favorável para o desfecho clínico. A presença de culturas positivas nos pacientes internados na UTI foi de 72,41% (n=42), sendo 60,34% (n=35) bacterianas e 36,20% (n=21) fúngica. Na Tabela 2 é possível analisar a presença de culturas positivas nos diferentes sítios de infecção, ressalta-se que o mesmo paciente poderá apresentar mais de uma cultura positiva em diferentes sítios.

Tabela 2: Culturas microbiológicas positivas separadas por sítio de infecção dos pacientes hospitalizados na UTI com diagnóstico positivo para COVID-19, no período de março à junho de 2020, em Campo Grande/MS.

Agente	Sítio de infecção	Quantidade	Porcentagem
Bactéria	Pulmão	28	45,90%
	Sangue	18	29,50%
	Urina	8	13,11%
	Swab anal	6	8,83%
	Swab nasal	1	1,63%
	Total		61
Fungo	Urina	14	48,27%
	Pulmão	12	41,23%
	Sangue	1	3,44%
	Swab anal	1	3,44%
	Swab nasal	1	3,44%
Total		29	100,00%

Fonte: Autores.

A admissão na UTI dos pacientes com COVID-19 e as infecções secundárias não estão relacionados apenas a origem do trato respiratório, decorrentes da intubação orotraqueal e a necessidade de ventilação mecânica, mas também é possível encontrar infecção no trato urinário e corrente sanguínea nesse grupo de pacientes, uma vez que estão expostos à procedimentos invasivos como a cateter de acesso venoso central, cateter de hemodiálise, passagem de sonda vesical de alívio ou demora, coleta de exames laboratoriais e também exposição aos cuidados dos profissionais de saúde, podendo gerar contaminação cruzada de microrganismos (Zhang et al., 2020; Rawson et al., 2020).

Em relação a infecção fúngica, esta esteve presente nos pacientes internados na UTI, julga-se pelo fato do fungo se aproveitar da baixa defesa do organismo frente ao processo inflamatório e infeccioso causado pela COVID-19. Observa-se na Tabela 3 o uso de antifúngicos na UTI do estudo.

Tabela 3: Prescrição de antifúngicos dos pacientes hospitalizados na UTI com diagnóstico positivo para COVID-19, no período de março à junho de 2020, em Campo Grande/MS.

Antifúngicos	Quantidade	Porcentagem
Fluconazol	32	68,08%
Micafungina	13	27,65%
Anfotericina B	2	4,25%
Total	47	100%

Fonte: Autores.

As coinfeções fúngicas são pouco analisadas como de fato deveriam ser, uma vez que a dificuldade de investigação e a propensão de infecções bacterianas são as mais evidentes, os fungos acabam por terem seu tratamento negligenciados e de início tardio. Neste estudo, não evidenciamos o início da terapia antifúngica, mas em alguns casos o início da terapêutica foi devido à piora global do paciente frente ao uso de amplos espectros de antimicrobianos, iniciando o antifúngico de forma empírica. As equinocandinas (micafungina e caspofungina) são os tratamentos de primeira escolha para infecções fúngicas invasivas por *Candida* (Pappas et al., 2015), porém em nossa instituição devido o uso racional de medicamentos de amplo espectro e alto custo, os pacientes elegíveis para tratamento com micafungina deveriam atender critérios de gravidade e tempo de internação, a fim de excluir possibilidade de infecção fúngica por patógenos de origem da microbiota, justificando assim o uso de fluconazol como o mais prescrito.

Os pacientes que usaram antimicrobianos e antifúngicos foram em relação à presença de infecção secundária durante o período de internação no setor de estudo. A infecção urinária esteve presente em 18 pacientes, podendo estar ser desencadeada por bactérias e/ou fungos, a Tabela 4 ilustra a presença da urocultura positiva.

Tabela 4: Urocultura positiva dos pacientes hospitalizados na UTI com diagnóstico positivo para COVID-19, no período de março à junho de 2020, em Campo Grande/MS.

Agente microbiológico	Quantidade	Porcentagem
Bactérias		
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	13,63%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	13,63%
<i>Escherichia coli</i>	1	4,54%
<i>Enterococcus faecium</i>	1	4,54%
Fungos		
<i>Candida sp.</i>	14	63,63%
Total	22	100%

Fonte: Autores.

A infecção bacteriana mais presente no trato urinário foi o *Enterococcus faecalis* e a *Pseudomonas aeruginosa*, ambas com 13,63%. O *E. faecalis* é classificado como um estreptococo do grupo D, que faz parte da microbiota do cólon, sendo um microrganismo recorrente, podendo ser os responsáveis pelas infecções do trato gastrointestinal e urinário, devido os dispositivos invasivos, sendo considerado a infecção hospitalar adquirida mais frequente (Levinson, 2011; Murray et al., 2014). A *P. aeruginosa* é um gram-negativo da família das *Enterobacteriaceae*, e que não possui um sítio predisposto a infectar, podendo ser encontrada em diferentes locais, devido seu fator de virulência ser demasiado e diversificado, além de que é uma bactéria com potencial produção de multirresistência a diversas drogas, sendo um agente de difícil tratamento, devido seus vários mecanismos de resistência (Trabulsi, 2015; Levinson, 2011).

Os pacientes que necessitaram de intubação orotraqueal realizaram a cultura do aspirado traqueal na intenção de descobrir o agente causador da infecção pulmonar e priorizar o tratamento medicamentoso na escolha assertiva e guiada por antibiograma. Do total de pacientes do estudo, 58,62% (n=34) tiveram uma ou mais culturas de aspirado traqueal positivo, sendo que a presença de fungos fora encontrada em 35,29% (n=12) culturas positivas e 82,35% (n=28) culturas positivas para bactérias. Na Tabela 4 apresenta-se o perfil das bactérias encontradas no pulmão dos pacientes do estudo.

Tabela 5: Culturas de aspirado traqueal positivas dos pacientes hospitalizados na UTI com diagnóstico positivo para COVID-19, no período de março à junho de 2020, em Campo Grande/MS.

Microrganismos	Quantidade	Porcentagem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	51,16%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	16,27%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	6,97%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	4,65%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	4,65%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,32%
<i>Enterococcus faecium</i>	1	2,32%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2,32%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,32%
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	1	2,32%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2,32%
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	2,32%
Total	43	100%

Fonte: Autores.

Conforme relatado, a *P. aeruginosa* não tem tropismo por órgão específicos, podendo estar presente em diferentes sítios e causar infecções graves ao seu potencial mecanismo de resistência, acompanhado da escassez de medicamentos que consigam combater a multirresistência dessa bactéria. Atualmente fora lançado a Ceftalozana+Avibactam que tem mostrado resultados importantes no combate a infecção por *P. aeruginosa* multirresistente.

A segunda bactéria mais encontrada foi a *Stenotrophomonas maltophilia*, sendo um bacilo gram-negativo, aeróbio e não fermentador, sendo considerada oportunista, com baixa virulência, porém com alta morbi-mortalidade estimada em até 69% dos casos (Looney; Narita; Mühlemann, 2009). Não é considerada da microbiota bacteriana fisiológica e possui uma importante capacidade de se aderir à superfície da mucosa das vias aéreas e de dispositivos invasivo, além de estar presente na água, contaminando soluções de infusão, em especial a água da hemodiálise, tornando-se emergente, com dificuldade de tratamento por possuir mecanismos de resistência intrínsecos ou adquiridos, exemplo a produção de beta-lactamases (penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos), de acetiltransferases (cloranfenicol) e enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (aminoglicosídeos), em adição a expressão de bombas de efluxo (tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, norfloxacin e ofloxacin) e presença de elementos genéticos móveis (sulfametoxazol-trimetoprima), dentre outros mecanismos (Nyc; Matejková, 2010; Nicodemo; Paez, 2007; Brooke, 2012).

Dos 7 pacientes (16,27%) isolados de *S. maltophilia*, 1 deles com duas culturas de secreção traqueal distintas positivas para *S. maltophilia*, a metade destes foram à óbito.

3.4. Avaliação e gerenciamento de antimicrobianos e antifúngicos

A análise diária pelo farmacêutico clínico foi realizada em 100% dos pacientes com diagnóstico positivo internados nas unidades de terapia intensiva da instituição do estudo. A avaliação dos antibióticos e antifúngicos prescritos é um dos pontos importantes do acompanhamento pelo farmacêutico clínico durante sua análise terapêutica, sendo que a Organização Mundial de Saúde desde 2012 preconiza a diminuição da resistência bacteriana e seletividade terapêutica. A pandemia teve seu agravante uma vez que contribui para o aumento das infecções por patógenos multirresistentes, e acelerou uma previsão de que

até 2050, 10 milhões dos óbitos anuais seriam atribuídos a resistência aos antimicrobianos, devido aumento importante no uso de antibióticos para tratar os pacientes com diagnóstico de COVID-19, aumentou-se a exposição a agentes antimicrobianos usados como último recurso para o tratamento de infecções bacterianas graves (WHO, 2020; OPAS, 2021).

Há uma grande problemática em torno do uso indiscriminado de antimicrobianos e antifúngicos, estudos destacaram um notório aumento do uso empírico dos antibióticos, a fim de tentar minimizar/tratar as infecções secundárias ao COVID-19, ainda mais que o tratamento empírico, ou seja, um tratamento não direcionado à um agente causador, principalmente nos pacientes com necessidade de dispositivos invasivos, eleva a um problema global já existente, que são as resistências bacterianas aos tratamentos existentes (Abelenda-Alonso et al., 2020; Clancy & Nguyen, 2020; Malcolm et al., 2020; Hsu, 2020; Rawson et al., 2020; Abreu & Silva, 2021). Diante disso, o serviço farmacêutico, em especial o do farmacêutico clínico, que visa o acompanhamento individualizado dos pacientes, propõe melhorias no manejo terapêutico de antimicrobianos, na tentativa de minimizar a pressão seletiva dos antibióticos frente às infecções bacterianas e com isso, diminuir a prescrição desses antimicrobianos sem direcionamento e sem estratégias.

Foram realizadas 104 intervenções farmacêuticas relacionadas ao manejo terapêutico dos antibióticos nos pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19 durante o período de coleta, o que resulta em uma média de $\pm 1,79$ intervenções por paciente, demonstrando que todos os pacientes do estudo possuíram pelo menos 1 intervenção farmacêutica.

Estas intervenções foram primeiramente avaliadas pelos farmacêuticos clínicos, a validação e a busca por problemas relacionados aos medicamentos prescritos (PRMs), após esta análise inicial, discutiu-se as alternativas e estratégias terapêuticas propostas e relacionadas aos antibióticos e antifúngicos com a infectologista da instituição, viabilizado com o médico prescritor a proposta e após acordado gerou-se indicadores de intervenção farmacêutica. Na Tabela 5 destaca-se a análise das intervenções farmacêuticas realizadas durante o acompanhamento farmacoterapêutico.

Tabela 6: Intervenções farmacêuticas realizadas por meio do acompanhamento farmacoterapêutico de antimicrobianos e antifúngicos dos pacientes hospitalizados na UTI com diagnóstico positivo para COVID-19, no período de março à junho de 2020, em Campo Grande/MS.

Intervenções farmacêuticas	Quantidade	Porcentagem
Ajuste do tempo de tratamento	18	17,30%
Indicação terapêutica	17	16,34%
Ajuste da frequência	14	13,46%
Finalização de tratamento	11	10,57%
Ajuste de dose	9	8,65%
Ajuste de diluição	7	6,73%
Escalonamento	7	6,73%
Análise de incompatibilidade físico-química	5	4,80%
Suspensão terapêutica	4	3,84%
Terapia Sequencial Oral	4	3,84%
Descalonamento	3	2,88%
Ajuste de aprazamento	2	1,92%
Ajuste do tempo de infusão	2	1,92%
Substituição terapêutica	1	0,96%
Total	104	100%

Exemplificando algumas das intervenções citadas na Tabela 5, um exemplo de ajuste de tratamento foi quando o prescritor designou um tempo superior ou inferior ao tratamento proposto, e se tratamento de controle de infecção o tempo de dias é importante para segurança na eficácia terapêutica, a partir da detecção de um tempo muito prolongado ou menor que o recomendado fazia-se contato para discussão do caso específico e após o ajuste recomendado pelo farmacêutico gerava-se um mapeamento das intervenções aceitas.

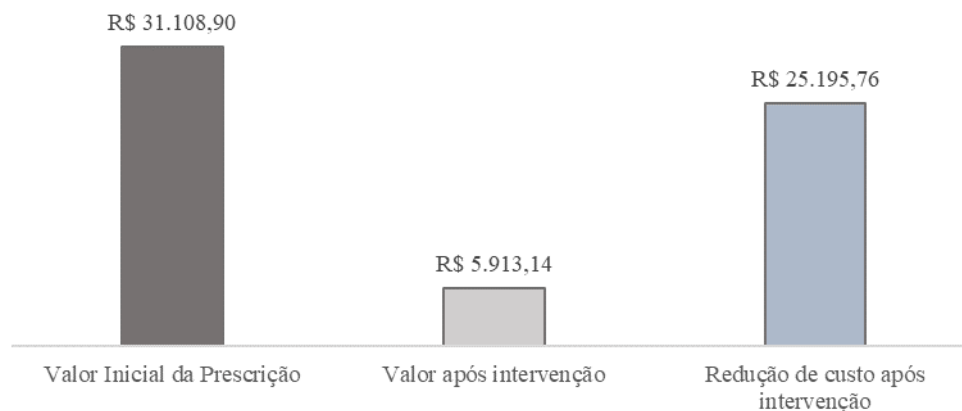
Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, com a finalidade de orientar os profissionais de saúde para elaboração e implementação do gerenciamento do uso de antimicrobianos, dados desse gerenciamento foram obtidos na instituição do estudo da presente pesquisa desde janeiro de 2017. Uma nota técnica publicada também pela ANVISA (GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 06/2021), apresenta as recomendações e orientações sobre a implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (PGA) pelos hospitais, recomendada pela OMS que o PGA, também conhecido como *Antimicrobial Stewardship Programs* (ASP), sendo descrita como “...um conjunto integrado de intervenções, baseadas em evidências, que promovem o uso consciente e adequado de antimicrobianos” (ANVISA, 2017; ANVISA, 2021; WHO, 2021). Diante das inúmeras recomendações onde o estudo foi realizado segue à rigor as diretrizes e recomendações para o uso seguro e racional de antimicrobianos, técnicas e intervenções baseadas em evidências, influenciando assim de forma positiva na atuação do farmacêutico clínico e nos resultados encontrados neste estudo.

O farmacêutico clínico garante a promoção do uso racional dos medicamentos e segurança à fim de evitar eventos adversos e garantir aos pacientes a farmacoterapia adequada, minimizando resultados desfavoráveis em relação a terapia medicamentosa, além de propiciar diminuição de custos através da racionalização adequada (Kaboli, 2006; Reis et al., 2013). A OMS estima que mais de 50% de todos os medicamentos são inapropriadamente prescritos e administrados (WHO, 2006). Relembrando o consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica que apresenta favoravelmente que a intervenção farmacêutica “*É um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e profissionais de saúde, que visa resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia, sendo parte integrante do processo de acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico*” (OPAS, 2002), o cuidado individualizado nos pacientes da instituição do estudo é um fator benéfico para garantia da segurança da cadeia medicamentosa, uma vez que o local incentiva as práticas e intervenções solicitadas e realizadas pelo farmacêutico clínico.

Durante o gerenciamento das intervenções farmacêuticas foi possível avaliar a redução de custo mediante o valor por unidade dos medicamentos e o tempo de duração de tratamento inicial e após a intervenção. A análise foi baseada em dois momentos, o primeiro que é quando é realizada a prescrição dos medicamentos e o segundo momento é quando o farmacêutico clínico realiza a avaliação desta prescrição e detecta algum PRM, que posterior será solicitado o ajuste. Após o aceite da intervenção gera-se uma análise de redução de custo, quando aplicável, pois nem toda intervenção é possível diminuir o custo.

Do total das intervenções farmacêuticas realizadas, mensurou-se o valor inicial das prescrições dos medicamentos com PRM, e o custo por unidade de medicamento seria de R\$ 31.108,90, atentando-se que esta análise é apenas do medicamento com potencial estratégia para ser realizada. Após a análise do farmacêutico clínico e a realização das intervenções, obteve-se uma redução dos valores das prescrições para R\$ 5.913,14, no total do custo por medicamento ajustado, configurando uma redução total de custos no valor de R\$ 25.195,76, ocasionando uma economia de 80,99% de medicamentos com PRM e que sofreram intervenção farmacêutica. No gráfico 1 observa-se a redução de custo global das intervenções realizadas por meio das intervenções farmacêuticas nas prescrições de antimicrobianos e antifúngicos, e na tabela 7 é possível avaliar os valores individualmente por intervenção farmacêutica realizada e otimizadas.

Gráfico 1: Redução de custo global das intervenções farmacêuticas nas prescrições de antimicrobianos e antifúngicos dos pacientes hospitalizados na UTI com diagnóstico positivo para COVID-19, no período de março à junho de 2020, em Campo Grande/MS.



Fonte: Autores.

Tabela 7: Valor individualizado por intervenção farmacêutica das prescrições de antimicrobianos e antifúngicos dos pacientes hospitalizados na UTI com diagnóstico positivo para COVID-19, no período de março à junho de 2020, em Campo Grande/MS.

Estratégia	Valor inicial da prescrição (sem intervenção) (R\$)	Valor final da prescrição (após intervenção) (R\$)	Redução de custo (R\$)	Economia (%)
Ajuste de dose	1.181,60	590,2	591,4	50,05%
Ajuste de frequência	5.202,60	3.174,60	2.028,00	38,98%
Ajuste do tempo de tratamento	5.980,20	1.052,00	4.928,20	82,40%
Descalonamento	3.764,00	960,30	2.803,70	74,48%
Finalização de tratamento	10.171,00	0,00	10.171,00	100%
Substituição terapêutica	122,50	88,20	34,30	28%
Suspensão terapêutica	3.852,60	0,00	3.852,60	100%
Terapia Sequencial Oral	834,40	47,84	786,56	94,26%
Total	31.108,90	5.913,14	25.195,76	80,99%

Fonte: Autores.

O farmacêutico clínico da unidade de terapia intensiva realizou o acompanhamento de 100% dos pacientes críticos, com o objetivo de otimizar a farmacoterapia dos antimicrobianos ou antifúngicos, a fim de minimizar a ocorrência de PRM e a exposição inadequada de agentes de amplo espectro e de reserva terapêutica (fármacos de última escolha para tratamentos devido falência de demais terapêuticas).

Do total de pacientes do estudo, 96,55% (n=56) receberam pelo menos uma intervenção farmacêutica. Das intervenções farmacêuticas realizadas, 100% foram acolhidas pelo médico prescriptor. Ressalta-se que estes resultados só foram possíveis pelo trabalho da equipe multiprofissional, proporcionando o cuidado centrado no paciente. O hospital conta com uma

rede de cuidado multiprofissional beira leito, participando das decisões em conjunto com a equipe médica, fato esse imprescindível para os resultados favoráveis apontados neste estudo. Há uma grande confiança da equipe médica na análise e intervenções farmacêuticas sinalizadas pelo farmacêutico clínico, demonstrando a importância deste profissional na equipe.

4. Conclusão

Este estudo teve como objetivo apresentar os dados do início da pandemia pela COVID-19, onde pouco se sabia sobre seu tratamento, dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva da instituição de estudo, caracterizando o perfil das amostras, como sexo, idade, intervenções farmacêuticas frente ao uso racional de antimicrobianos e ressaltar importância da presença do farmacêutico clínico no cuidado individualizado e centrado no paciente dentro de uma unidade de terapia intensiva, por meio do acompanhamento farmacoterapêutico realizado pelo farmacêutico clínico.

O uso de antimicrobianos se fez presente em 100% das prescrições com destaque para a Azitromicina (21,07%) e Piperacilina+Tazobactam (21,07%), conduta esta considerada inicial para o tratamento bacteriano secundário. As culturas microbiológicas positivas estavam presentes em 72,41% dos indivíduos que ficaram internados na UTI, destes a de maior evidência foi a bacteriana, com 60,34%. Dos que apresentavam ao menos uma cultura positiva, 35,71% foram à óbito.

Das 104 intervenções farmacêuticas relacionadas à terapia medicamentosa antimicrobiana, 17,30% foram sobre ajuste de tempo de tratamento. Houve uma redução de custo após as intervenções de R\$ 25.195,76 no período de estudo. Considerando os dois anos de pandemia, a redução no custo poderia atingir R\$ 100.000,00 no valor sobre as intervenções.

O gerenciamento de antimicrobianos é considerado uma das ferramentas essenciais para garantia do cuidado ao paciente, uma vez que engloba o uso racional e seguro do medicamento, promovendo terapêutica guiada frente a presença de microrganismos e escolha assertiva. O farmacêutico clínico é o profissional a frente deste cuidado, uma vez que possui conhecimentos técnicos e científicos para respaldar as intervenções solicitadas e garantir a segurança na cadeia medicamentosa, contribuindo com a diminuição da seletividade dos antimicrobianos.

Referências

- Abelenda-Alonso, G., et al (2020). Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 41(11), 1371–1372.
- Abreu, J. A. C., & Silva, F. B. A. (2021). Uma “espada-de-dois-gumes”: bactérias & Covid-19. *Brazilian Journal of Development*, 7(5), 53750-53769.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2021). Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA N° 06/2021 – Implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (PGA) pelos hospitais. Brasília, 10 de dez.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2017). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília, 28 de dez.
- Brooke, J. S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 25(1):2-41. 2012
- Cantón, R., Gijón, D., & Ruiz-Garbjosa, P. Resistência antimicrobiana em UTIs: uma atualização à luz da pandemia de COVID-19, *Opinião Atual em Cuidados Críticos*: 26(5), 433-441.
- Centre for Disease Control and Prevention (CDC). *SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions Updated*, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/casesupdates/variant-surveillance/variant-info.html>
- Chen, N., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, v. 395, p.507-13.
- Cheng, K., et al. (2020) Analysis of the Risk Factors for Nosocomial Bacterial Infection in Patients with COVID-19 in a Tertiary Hospital. *Risk Management and Healthcare Policy*, 13: 2593–2599
- Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2020) COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? *Clinical Infectious Diseases*, 71(17), 2736-2743.
- Fang, X., et al. (2020) Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, 13,12(13):12493-503.

- Feldman C, & Anderson R. (2021) The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia*, 13(1): 5.
- Fernandes, T. P., et al. (2021) Infecções secundárias em pacientes internados por COVID-19: consequências e particularidades associadas. *REAC*, v. 34
- Gomes, G. G. C., et al. (2021) Estudo epidemiológico transversal sobre as hospitalizações por Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pela COVID-19 no Brasil. *InterAm J Med Health*, 4:e202101008
- Jeffrey, M., et al. (2020) Utility of Tracheostomy in Patients with COVID -19 and Other Special Considerations. *The Laryngoscope*.
- Hsu, J. (2020) How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ*, v. 369.
- Langford, B. J., et al. (2020) Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 26:1622-1629.
- Lauring A S. (2021) Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? *JAMA*. February 9, 325(6): 529-31
- Levinson, W. (2011) *Microbiologia médica e imunologia*. (10a ed.), AMGH.
- Looney, W. J., Narita, M., & Mühlemann, K. (2009) *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*, 9:312.
- Malcolm, W., et al. (2020) Impact of the COVID-19 pandemic on community antibiotic prescribing in Scotland. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 2(4).
- Mascarello, K. C., et al. (2021) Hospitalização e morte por COVID-19 e sua relação com determinantes sociais da saúde e morbidades no Espírito Santo: um estudo transversal. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*, 30(3):e2020919.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. *Microbiologia Médica*. (7a ed.), Elsevier, 2014.
- Nicodemo, A. C., & Paez, J. I. (2007) Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26(4):229-37.
- Nyc, O., & Matejková, J. (2010) *Stenotrophomonas maltophilia*: Significant contemporary hospital pathogen - review. *Folia Microbiol (Praha)*, 55(3):286-94. 2010
- Organização Mundial Da Saúde (OMS). *COVID-19 Clinical management: living guidance*. 2021. <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>>.
- Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS. *Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta Adriana Mitsue Ivama*. [et al.], Brasília: 2002. 24 p
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A resistência aos antimicrobianos, fomentada pela pandemia de COVID-19. *Informe de política*, 2021. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55936/OPASCDEAMRCOVID19220006_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). *Epidemiological update: Variants of SARS-CoV-2 in the Americas*. 2021. <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-jan-26-phe-epi-update-SARS-CoV-2-updated.pdf>
- Pappas, P. G. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of america. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), 1-50. 2015.
- Programa de apoio ao desenvolvimento institucional do sistema único de saúde (PROADI-SUS). *Projeto Impacto MR*. 2021.
- Rawson, T. M., et al. (2020) Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 18(8), 409–410
- Rees, E. M., et al. (2020) COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med* 18, 270
- Reis, W. C. T., et al. (2013) Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. *Einstein*, 11(2):190-6.
- Santis, V. D., et al. (2021) Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: results of a prospective observational multicenter study. *Springer Nature*, X:1-10.
- Siqueira, L. F., Neto, L. C. G., & Gonçalves, K. A. M. (2021) Atuação do farmacêutico clínico no âmbito hospitalar. *Brazilian Journal of Health Review, Curitiba*, 4(6), 25467-25485
- Trabulsi, L. R., & Alterthum, F. (2015) *Microbiologia*. (6a ed.), Atheneu.
- Travis, S., et al. (2020) Tracheostomy Considerations during the COVID-19 Pandemic. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*.
- Vasconcelos, D. M. M., et al. (2017) Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. *Ciê. Saúde Colet*. 22(8):2609-2614.
- Vidal, C. G., et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27: 83-88. 2021
- Vicente, A. de O., Sant'ana, J. P. E., & Sardenberg, R. A. da S. (2020) COVID-19 e Traqueostomia. *ULAKES J Med*, 1 (EE) 151-157.
- World Health Organization (WHO). *News Room. and events. Antibiotic resistance*. 2020. <<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antibioticresistance>>.
- World Health Organization (WHO). *Medication Without Harm – Global patient Safety Challenge on Medication safety*. Geneva: World Health Organization, 2017.
- World Health Organization (WHO). WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities. Geneva: *World Health Organization*, 2021.
- Zhang, C., Shi, L., Wang, F. S. (2020) Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet - Gastroenterol Hepatol*, 5:428-30.