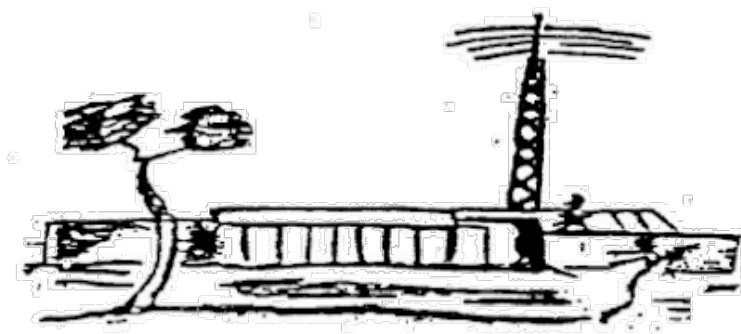


Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Núcleo de Medicina Tropical
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

VALÉRIA PAES LIMA

**ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA
AGUDA GRAVE POR SARS-COV-2 NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA: PERFIL DE GRAVIDADE, CLASSIFICAÇÃO AWARE E
TENDÊNCIA TEMPORAL, 2020-2021**



Brasília – Distrito Federal

2026

VALÉRIA PAES LIMA

**ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA
AGUDA GRAVE POR SARS-COV-2 NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA: PERFIL DE GRAVIDADE, CLASSIFICAÇÃO AWARE E
TENDÊNCIA TEMPORAL, 2020-2021**

Trabalho apresentado à Banca de Defesa
Final do
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Tropical da Universidade de Brasília, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Doutora em Medicina Tropical.

Área de Concentração: Clínica das
Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Gustavo Adolfo Sierra Romero

Brasília – Distrito Federal

2026

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

PL732a PAES LIMA, VALERIA
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA
AGUDA GRAVE POR SARS-COV-2 NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA: PERFIL DE GRAVIDADE, CLASSIFICAÇÃO AWARE E
TENDÊNCIA TEMPORAL, 2020-2021 / VALERIA PAES LIMA;
orientador GUSTAVO ADOLFO SIERRA ROMERO. Brasília, 2026.
120 p.

Tese (Doutorado em Medicina Tropical) Universidade de
Brasília, 2026.

1. COVID-19. 2. SARS-COV-2. 3. Gerenciamento de
Antimicrobianos. 4. Agentes Anti-bacterianos. 5. Brasil. I.
ADOLFO SIERRA ROMERO, GUSTAVO, orient. II. Título.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero (Orientador)
Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (UnB)

Membro externo: Prof. Dra. Maura Salaroli de Oliveira
Universidade de São Paulo (USP)

Membro externo: Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Membro interno: Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo
Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (UnB)

Membro Suplente: Prof. Dra. Elza Ferreira Noronha
Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (UnB)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os profissionais de saúde que atuaram na linha de frente da COVID-19, com os pés firmes na ética, na ciência, na vocação do cuidado ao próximo e no compromisso de oferecer o melhor a quem mais precisava de nós — nossos pacientes.

Não foi fácil. Mas foi nesse contexto que reafirmamos quem somos e por que escolhemos estar aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Gustavo Romero, que me conduziu nesse processo complexo que é a obtenção do título de Doutora, pela confiança depositada, pelas longas discussões que moldaram diversos aspectos deste trabalho e da minha visão profissional, e pela verdadeira parceria e constante estímulo ao longo de todo o percurso. À sua esposa, Maria Regina, meu olhar de admiração e agradecimento pelos conhecimentos em epidemiologia e por tantas outras contribuições.

Aos membros da Banca Examinadora, pela disponibilidade em avaliar este trabalho e pelas contribuições científicas que enriquecem não apenas esta pesquisa, mas a ciência como um todo. À Banca de Qualificação, especialmente à Dra. Verônica Amado e à Profa. Lúcia Rolim, pelas valiosas sugestões e reflexões apresentadas naquela etapa, fundamentais para o amadurecimento e o aprimoramento deste estudo.

À Profa. Lúcia Rolim, pela valiosa contribuição na análise estatística, cuja precisão e rigor foram fundamentais para a consistência metodológica deste estudo.

À Universidade de Brasília, ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e ao Hospital Universitário de Brasília, pelo rico ambiente acadêmico e assistencial que possibilitou a realização deste estudo. Aos colegas alunos de pós-graduação, por compartilhar a caminhada.

A todos os profissionais que atuam no Hospital Universitário de Brasília e que colaboraram na assistência aos pacientes incluídos neste estudo — cada um à sua maneira e em seu posto de trabalho. O cuidado aos pacientes sempre será nossa missão principal. Ao Centro de Pesquisa do Hospital Universitário de Brasília, pelas orientações e pelo apoio ao longo deste período.

Aos professores de Clínica Médica e de Infectologia da Universidade de Brasília, pela parceria e pelo compromisso compartilhado neste período desafiador que foi a pandemia, marcado por intenso trabalho assistencial, produção de conhecimento e dedicação à formação médica.

Ao Setor de Gestão da Qualidade do Hospital Universitário de Brasília, particularmente à Unidade de Vigilância em Saúde (CCIRAS e NVEH), pelo admirável trabalho realizado, o que foi fundamental para a realização deste estudo.

À equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília — em ordem alfabética: André Bon, André Coelho, Charlene, Gilberto, Juliana Lapa, Juliana Li, Luciana. Faltam palavras para expressar a alegria de tê-los por

perto e compartilhar o estudo da Infectologia e o cotidiano de trabalho, com suas alegrias e desafios.

Aos alunos de graduação, estagiários e residentes, pela companhia ao longo desta trajetória de aprendizado, que permanece contínua e sempre renovada. Caminhar ao lado de vocês torna essa jornada mais significativa.

Ao Hospital Sírio-Libanês e ao seu corpo clínico, que nesses últimos anos foram fundamentais em meu desenvolvimento profissional. Em especial, ao Dr. Alexandre Cunha, pela amizade leal, pelo incentivo e pela presença constante ao longo de tantos anos.

Aos meus amigos que são verdadeiros anjos — Thais Alencar, Kamel Wazir e Isabela Pereira, pela presença nos momentos mais importantes. Só de saber que vocês existem já acalma meu coração e me faz feliz. Obrigada por serem quem são.

Ao meu amor, Giovane, pelo apoio constante, pela compreensão diante das exigências deste percurso acadêmico e pelo incentivo firme nos momentos de maior desafio. A leveza com que vivemos a vida e as risadas que você me proporciona renovam minhas forças.

Aos meus pais e ao meu irmão, que sempre reconheceram no estudo um valor essencial, incentivando a busca pelo conhecimento com dedicação e perseverança. Mais do que isso, pelo exemplo de pessoas que são — e que moldam quem eu sou e quem ainda desejo me tornar. Obrigada, de coração.

E a Deus, que me presenteou com a missão de atuar na Medicina e que, mesmo diante de tantas dificuldades e desafios, me sustenta e me concede tantas alegrias e recompensas.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas
Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Financiamento
Resumo
Abstract

INTRODUÇÃO	1
A Pandemia de COVID-19: aspectos epidemiológicos	2
Infecção e síndrome respiratória aguda grave pelo SARS-CoV-2: diagnóstico e manejo clínico	6
Manejo da doença sintomática	8
Uso de antimicrobianos em pacientes portadores de COVID-19	11
Infecções relacionadas à assistência à saúde	14
Indicadores de uso de antimicrobianos	18
O Hospital Universitário de Brasília	25
JUSTIFICATIVA	28
OBJETIVOS	30
Objetivo geral	30
Objetivos específicos	30
METODOLOGIA	31
Delineamento da pesquisa	31
Local e período de realização	31
Participantes	32
Variáveis analisadas e fontes de dados	32
Definições	34
Uso de antimicrobianos	36
Período de seguimento do paciente	37
Indicadores do consumo de antimicrobianos	37
Validação de dados	39
Desenho da análise ecológica de séries temporais	40
Gerenciamento de dados e análise estatística	41
Considerações éticas	45

RESULTADOS	46
Perfil sociodemográfico e clínico	47
Desfechos clínicos da internação	52
Uso de antimicrobianos	56
Fatores Individuais Associados ao Uso de Antimicrobianos	64
Dias de Terapia (DOT)	64
Duração da Terapia (LOT)	64
Dias Livres de Antimicrobianos (AFD)	65
Análise de tendências temporais	66
Índice de Racionalidade	70
DISCUSSÃO	76
Uso de antimicrobianos	84
<i>Análise dos Indicadores DOT, LOT, DOT/LOT e AFD</i>	85
<i>Análise por categoria AWaRe</i>	86
<i>Análise por densidade de consumo</i>	87
Análise dos fatores individuais associados ao Consumo de antimicrobianos	89
Análise das tendências temporais	91
Índice de Racionalidade	92
Pontos fortes e limitações	93
CONCLUSÕES	95
BIBLIOGRAFIA	97
ANEXOS	104
Anexo 1 – Ficha de Coleta de Dados	105
Anexo 2 – Número de doses e esquemas vacinais aplicados nos pacientes internados com	108
SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB nos anos de 2020 e 2021	108
Anexo 3 – Número de antibióticos utilizados por paciente	109
Anexo 4 – Resultados dos indicadores de uso de antimicrobianos excluindo os pacientes	110
sob cuidados paliativos	110
Anexo 5. Tabela completa com a proporção e duração do uso de antimicrobianos específicos	111
Anexo 6. Análise de Ponto de Prevalência do uso de antimicrobianos nas Unidades COVID-19 do Hospital Universitário de Brasília, 2020.	113
Anexo 7 – Comprovação do aceite de artigo científico para publicação	115
Anexo 8 – Aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da UnB	116

LISTA DE ABREVIATURAS

AGHU – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave

SG – Síndrome Gripal

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

DF – Distrito Federal

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2

MERS – Middle East Respiratory Syndrome

VSR – Virus Sincicial Respiratório

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

HUB – Hospital Universitário de Brasília

TC – Tomografia Computadorizada

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IQR – Interquartile range (Intervalo Interquartilico - IIQ)

AWaRe – Classificação dos Antimicrobianos da OMS – Access, Watch and Reserve (Acesso, Vigilância e Reserva)

DOT – Dias de Terapia Antimicrobiana (“*Days of Therapy*”)

LOT – Duração (em dias) da Terapia Antimicrobiana (“*Length of Therapy*”)

AFD - Dias Livres de Terapia Antimicrobiana (“*Antimicrobial-Free Days*”)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de casos e óbitos por COVID-19 no Brasil, por data de notificação.	Pag.3
Figura 2. Número de casos e óbitos por COVID-19 no Distrito Federal, por ano de notificação, 2020-2022.	Pag.4
Figura 3. Distribuição dos casos de síndrome respiratória aguda grave segundo agente etiológico e semana epidemiológica do início dos sintomas no Distrito Federal em 2020 e 2021.	Pag.5
Figura 4. Densidade de Incidência de Infecções associadas a Dispositivos Invasivos nas Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras (por 1000 dispositivos-dia).	Pag.16
Figura 5. Classificação AWaRe dos Principais Antimicrobianos.	Pag.24
Figura 6. Fluxograma do estudo descrevendo o roteiro de recrutamento dos pacientes participantes.	Pag.46
Figura 7. Número de pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 estratificados por gravidade clínica ao longo dos anos 2020 e 2021, por mês de saída	Pag.49
Figura 8. Boxplots dos dias de terapia (DOT), duração da terapia (LOT) de antimicrobianos, razão DOT/LOT e dias livres de antimicrobianos (AFD) (painel superior), e boxplots dos dias de uso de antimicrobianos segundo a classificação AWaRe da Organização Mundial da Saúde (painel inferior), entre pacientes internados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por SARS-CoV-2 no Hospital Universitário de Brasília (HUB), estratificados por gravidade clínica, 2020–2021.	Pag.59
Figura 9. Tendências temporais dos indicadores de consumo de antimicrobianos para a Coorte Geral de pacientes internados no Hospital Universitário de Brasília com SRAG por COVID-19, estratificados por gravidade clínica, 2020-2021.	Pag.67
Figura 10. Tendências temporais dos indicadores de consumo de antimicrobianos segundo a classificação AWaRe da OMS para a Coorte Geral de pacientes internados no Hospital Universitário de Brasília com SRAG por COVID-19, estratificados por gravidade clínica, 2020-2021.	Pag.69

Figura 11. Evolução temporal do Índice de Racionalidade (RI) do uso de antimicrobianos entre pacientes hospitalizados com Síndrome Respiratória Aguda Grave por SARS-CoV-2	Pag.75
---	--------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência de uso de Antibióticos em pacientes hospitalizados com COVID-19: evidências de estudos conduzidos em múltiplos países	Pag. 14
Tabela 2. Características gerais dos pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB, estratificado por gravidade clínica, nos anos de 2020 e 2021	Pag.48
Tabela 3. Descrição das Comorbidades dos pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB, estratificado por gravidade clínica, nos anos de 2020 e 2021	Pag.51
Tabela 4. Descrição da evolução clínica dos pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB, estratificado por gravidade clínica, nos anos de 2020 e 2021	Pag.54
Tabela 5. Comparação dos indicadores de uso de antimicrobianos em pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB, de acordo com a gravidade clínica, nos anos de 2020 e 2021.	Pag.58
Tabela 6. Comparação da proporção e duração do uso de antimicrobianos de acordo com a classificação AWaRe e dos 5 antimicrobianos mais prescritos entre pacientes internados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por SARS-CoV-2 no Hospital Universitário de Brasília (HUB), de acordo com a gravidade clínica, 2020–2021.	Pag.61
Tabela 7. Análise de regressão Joinpoint das tendências temporais dos indicadores de densidade de consumo de antimicrobianos, em pacientes internados no Hospital Universitário de Brasília com SRAG por COVID-19, estratificada por gravidade clínica e pela classificação AWaRe da OMS, 2020-2021.	Pag.72
Tabela 8. Comparação de estudos brasileiros publicados com a descrição da letalidade hospitalar	Pag.83

FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado pelo edital COPEI-DPI/DEX n.01/2020 – apoio à execução de projetos de pesquisas científicas, tecnológicas, de inovação e de extensão de combate à COVID-19.

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 exerceu impacto profundo sobre os sistemas de saúde em todo o mundo e promoveu alterações substanciais nas práticas de prescrição de antimicrobianos, levantando preocupações relacionadas ao aumento da resistência antimicrobiana e a outros desfechos adversos. Este estudo teve como objetivo caracterizar o uso de antimicrobianos em pacientes brasileiros hospitalizados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causada pelo SARS-CoV-2, avaliar os determinantes em nível individual e as tendências temporais das densidades de uso de antimicrobianos, estratificadas pela gravidade clínica e pela classificação AWaRe da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Métodos: Trata-se de estudo de coorte observacional retrospectivo em pacientes adultos hospitalizados com SRAG causada pelo SARS-CoV-2 no Hospital Universitário de Brasília (HUB), durante os anos de 2020 e 2021. Dados referentes aos esquemas antimicrobianos, à duração da terapia e aos dias de exposição aos antimicrobianos foram extraídos dos prontuários eletrônicos. As associações entre fatores clínicos individuais e os indicadores de exposição a antimicrobianos foram avaliadas por meio de modelos de regressão binomial negativa. As densidades de uso de antimicrobianos — dias de terapia (DOT), duração da terapia (LOT), razão DOT/LOT e dias livres de antimicrobianos (AFD) — foram agregadas por trimestre de alta hospitalar para possibilitar as análises temporais. As tendências temporais foram analisadas por regressão de Joinpoint. Os indicadores foram adicionalmente analisados de acordo com a gravidade clínica e com a classificação AWaRe da OMS.

Resultados: A mediana de idade foi de 61 anos (intervalo interquartil [IIQ], 49–72), prevalência de comorbidades (90,1%); a maior parte dos pacientes não havia sido vacinada contra a COVID-19 no momento da internação (76,3%). Na alta hospitalar, 301 pacientes (47,2%) foram classificados como COVID-19 Grave e 337 (52,8%) como COVID-19 crítica. O aumento da gravidade clínica esteve consistentemente associado a maior exposição a antimicrobianos em todos os indicadores avaliados, incluindo a proporção de pacientes em uso de antimicrobianos, DOT, LOT e razão DOT/LOT, enquanto os dias livres de antimicrobianos apresentaram associação inversa. De acordo com a classificação AWaRe da OMS, os antimicrobianos da categoria Vigilância foram os mais frequentemente prescritos (91,9% dos pacientes); entretanto, os antimicrobianos da categoria Reserva apresentaram os maiores aumentos em frequência e duração de uso com o aumento da gravidade clínica. Na análise dos determinantes individuais, a exposição a antimicrobianos foi associada a ventilação mecânica, hemodiálise e maior tempo de internação hospitalar, enquanto a vacinação prévia contra a COVID-19 foi independentemente associada a maior número de dias livres de antimicrobianos. Ao longo do período estudado, observou-se redução significativa e sustentada das densidades de uso de antimicrobianos em todos

os indicadores, acompanhada por aumento progressivo da densidade de dias livres de antimicrobianos. A redução do DOT foi mais pronunciada entre pacientes com COVID-19 Grave e foi predominantemente impulsionada pela diminuição do uso de antimicrobianos da categoria Vigilância. Observou-se ainda redução concomitante do uso de antimicrobianos da categoria Reserva entre pacientes com COVID-19 Crítica.

Conclusões: Nesta coorte brasileira de centro único, a terapia antimicrobiana foi altamente prevalente entre pacientes hospitalizados com SRAG causada pelo SARS-CoV-2. O uso de antimicrobianos foi predominantemente determinado por marcadores de gravidade clínica e complexidade assistencial, enquanto a vacinação prévia contra a COVID-19 esteve associada a maior número de dias livres de antimicrobianos. As análises de tendência temporal demonstraram redução sustentada das densidades de uso de antimicrobianos ao longo do tempo, particularmente em comparação com o período inicial da pandemia.

Descritores: COVID-19, SARS-CoV-2, Gerenciamento de Antimicrobianos, Agentes Anti-bacterianos, Brasil

ABSTRACT

Background: The COVID-19 pandemic exerted a profound impact on healthcare systems worldwide and substantially altered antimicrobial prescribing practices. Elevated and frequently inappropriate antimicrobial use has been widely reported in the management of COVID-19, raising concerns regarding antimicrobial resistance and other adverse outcomes. This study aimed to comprehensively characterize antimicrobial use among Brazilian patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome (SARS) due to SARS-CoV-2 infection and to evaluate individual-level determinants and temporal trends in antimicrobial use density, stratified by clinical severity and the World Health Organization (WHO) AWaRe classification.

Methods: A retrospective observational cohort study was conducted including adult patients hospitalized with SARS caused by SARS-CoV-2 at the University Hospital of Brasília (HUB), Brazil, during 2020 and 2021. Data on antimicrobial regimens, duration of therapy, and days of antimicrobial exposure were extracted from electronic medical records. Associations between individual-level clinical factors and antimicrobial exposure indicators were assessed using negative binomial regression models. Antimicrobial use densities—days of therapy (DOT), length of therapy (LOT), DOT/LOT ratio, and antimicrobial-free days (AFD)—were aggregated by hospital discharge quarters to support temporal analyses. Temporal trends were evaluated using Joinpoint regression models. Antimicrobial consumption was further analyzed according to clinical outcome severity and WHO AWaRe classification.

Results: The median age of the cohort was 61 years (interquartile range [IQR], 49–72), with a high prevalence of comorbidities (90.1%); most patients were unvaccinated against COVID-19 at hospital admission (76.3%). At hospital discharge, 301 patients (47.2%) were classified as having severe COVID-19 and 337 (52.8%) as critical COVID-19. Increasing clinical severity was consistently associated with higher antimicrobial exposure across all evaluated indicators, including the proportion of patients receiving antimicrobials, DOT, LOT, and the DOT/LOT ratio, while antimicrobial-free days demonstrated an inverse association. According to the WHO AWaRe classification, Watch-category antibiotics were the most frequently prescribed agents (91.9% of patients); however, Reserve-category antibiotics exhibited the greatest increases in both frequency and duration of use with escalating disease severity. In analyses of individual-level determinants, antimicrobial exposure was predominantly associated with mechanical ventilation, hemodialysis, and longer hospital length of stay, whereas prior COVID-19 vaccination was independently associated with a higher number of antimicrobial-free days. Over the study period, a significant and sustained reduction in antimicrobial use density was observed across all indicators, accompanied by a progressive increase in antimicrobial-free days. The decline in DOT was more pronounced among patients with severe COVID-19 and was

primarily driven by reduced use of WHO AWaRe Watch-category antibiotics. A concomitant reduction in Reserve-category antimicrobial use was also observed among patients with critical COVID-19.

Conclusions: In this single-center Brazilian cohort, antimicrobial therapy was highly prevalent among patients hospitalized with SARS due to SARS-CoV-2 infection. Antimicrobial use was primarily driven by markers of clinical severity and healthcare complexity, whereas prior COVID-19 vaccination was associated with increased antimicrobial-free days. Temporal trend analyses demonstrated a sustained reduction in antimicrobial use density over time, particularly in comparison with the early pandemic period, underscoring the dynamic evolution of antimicrobial prescribing practices during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Antimicrobial Stewardship, Anti-Bacterial Agents, Brazil

INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é o início agudo de hipoxemia e edema pulmonar bilateral devido à permeabilidade alvéolo-capilar excessiva. A heterogeneidade do quadro, evidente em suas causas, manifestações e resposta à terapia, desafia clínicos e cientistas a fornecer cuidados de suporte otimizados e descobrir novas terapias. Trata-se de um agravo comum em Unidades de Terapia Intensiva, especialmente no período de inverno, e que possui etiologias diversificadas. Em 2016, um estudo de pacientes em 459 Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) de 50 países relatou que 10% dos pacientes de UTI e 23% dos pacientes ventilados mecanicamente preenchem os critérios para SRAG. (1)

O Ministério da Saúde (MS), por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), desenvolve a vigilância da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Brasil desde a pandemia de Influenza A(H1N1), em 2009. A partir disso, a vigilância de SRAG foi implantada na rede de vigilância de Influenza e outros vírus respiratórios, que anteriormente atuava exclusivamente com a vigilância sentinela de Síndrome Gripal (SG). (2)

De 2010 a 2019, os agentes infecciosos dominantes identificados por exames laboratoriais eram os vírus Influenza A e B e o Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Nos anos em que predominaram as hospitalizações por SRAG em decorrência do VSR, as crianças de 0 a 2 anos foram destacadamente as mais acometidas; nos anos de ocorrência de picos de influenza, os outros grupos etários mostraram percentuais importantes de hospitalização, apesar das crianças desta idade também serem as mais afetadas. O maior risco de hospitalização por influenza sazonal entre idosos e indivíduos com comorbidades como diabetes, doença pulmonar crônica e doença cardiovascular também foi destacado em uma metanálise. (3)(4)

A Pandemia de COVID-19: aspectos epidemiológicos

Em 31 de dezembro de 2019, o Escritório da Organização Mundial de Saúde (OMS) na República Popular da China divulgou em seu site uma declaração da Comissão Municipal de Saúde de Wuhan sobre casos de "pneumonia viral" em Wuhan, República Popular da China. Em 11 de janeiro de 2020 a OMS declarou ter recebido as sequências genéticas do novo coronavírus e no mesmo dia a China reportou o primeiro óbito relacionado à infecção. (5) Tratava-se de um novo betacoronavirus, diferente dos vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave e do vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS – Middle East Respiratory Syndrome), sendo por esse motivo posteriormente denominado SARS-CoV-2, causador da doença clínica denominada COVID-19. (6) Em 13 de janeiro de 2020 foi identificado o primeiro caso fora da China, na Tailândia, e em 21 de janeiro de 2020 o primeiro caso no continente americano, nos Estados Unidos da América. A partir de então o aumento do número de casos foi progressivo e rápido, com declaração de pandemia no dia 11 de março de 2020. (5)

O Ministério da Saúde de Brasil (MS) recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 no Brasil em 26 de fevereiro de 2020. No dia 20 de março de 2020, pouco menos de um mês após, o Ministério da Saúde decretou a transmissão comunitária da infecção no país. Com base nos dados diários informados pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) ao Ministério da Saúde, de 26 de fevereiro de 2020 a 1º de janeiro de 2022, foram confirmados 22.291.507 casos e 619.105 óbitos por COVID-19 no Brasil. Para o País, a taxa de incidência acumulada foi de 10.527,0 casos por 100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade acumulada foi de 292,4 óbitos por 100 mil habitantes. (2)

Na Figura 1 podem ser observados os gráficos do número de casos novos e de óbitos por COVID-19 no Brasil, nos anos de 2020 e 2021.(7)

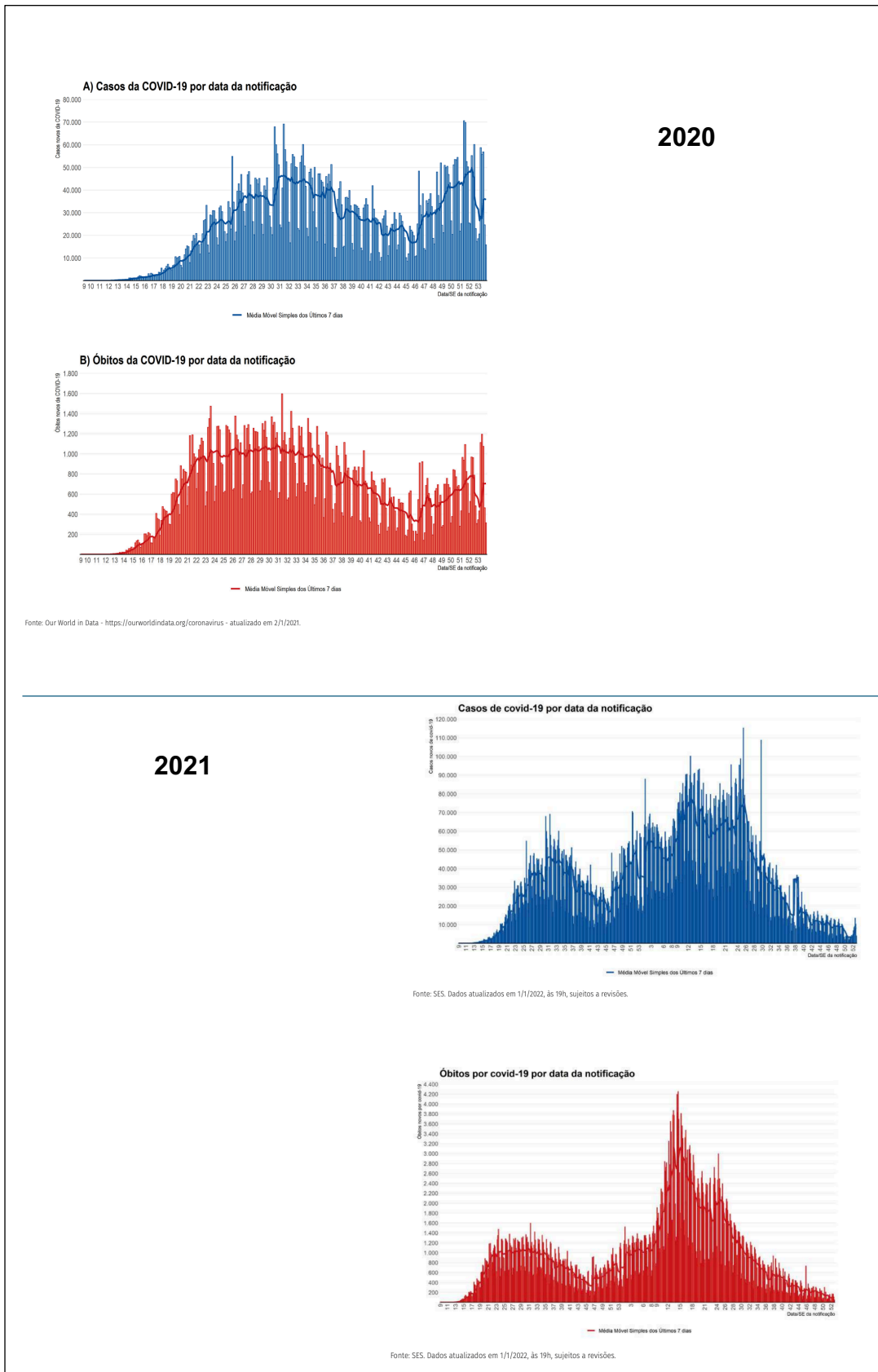


Figura 1. Número de casos e óbitos por COVID-19 no Brasil, por data de notificação.

No Distrito Federal o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em 05 de março de 2020. Em comparação com outros estados, o Distrito Federal (DF) foi o terceiro com maior número de casos por 100.000 habitantes – 27.967. Apesar disso, o número de óbitos por 100.000 habitantes no DF foi o sexto maior do país – 392. Com relação à taxa de letalidade, no Brasil foi de 1,97% e no DF foi de 1,40% - a sétima menor do país. Na figura 2 pode-se observar os gráficos com o número de casos e número de óbitos no Distrito Federal nos anos de 2020 a 2022. (8)

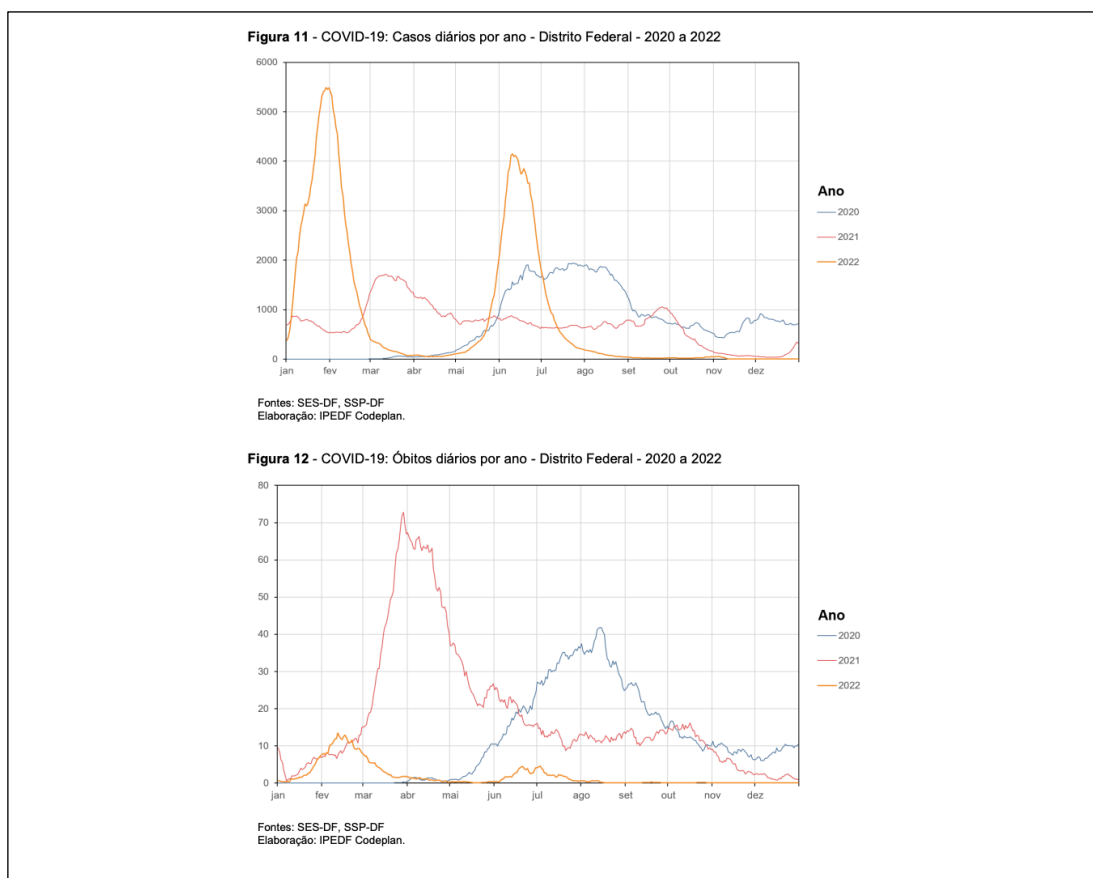


Figura 2. Número de casos e óbitos por COVID-19 no Distrito Federal, por ano de notificação, 2020-2022.

Observa-se nos informativos epidemiológicos da Secretaria de Saúde do Distrito Federal que, dentre os casos de SRAG notificados, o SARS-CoV-2 efetivamente foi o agente infeccioso mais prevalente em comparação aos

outros agentes infecciosos nos anos de 2020 e 2021, como demonstrado na Figura 3. (9)

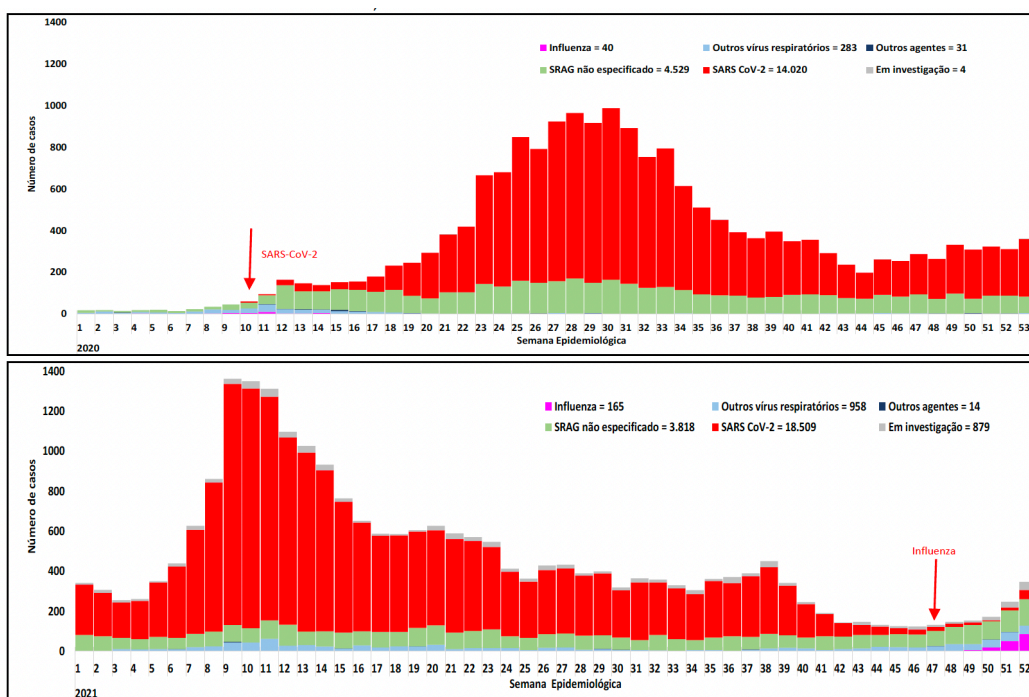


Figura 3. Distribuição dos casos de síndrome respiratória aguda grave segundo agente etiológico e semana epidemiológica do início dos sintomas no Distrito Federal em 2020 e 2021.

A vacinação contra COVID-19 teve um impacto significativo no número de hospitalizações e mortes pela doença em todo o mundo. O início da campanha vacinal no Brasil ocorreu em janeiro de 2021, iniciando por grupos prioritários identificados com maior risco de evoluir para formas graves ou mais expostos e passando a ser disponibilizada progressivamente a toda a população. (10)

Infecção e síndrome respiratória aguda grave pelo SARS-CoV-2: diagnóstico e manejo clínico

O diagnóstico é o ponto inicial e fundamental para que o tratamento e suporte adequados sejam oferecidos ao paciente. Recomenda-se que o teste diagnóstico seja oferecido no primeiro ponto de contato do paciente com o sistema de saúde. Os testes diagnósticos preconizados são os testes de biologia molecular (RT-PCR) ou de antígeno em amostra de swab nasofaríngeo ou do trato respiratório inferior. Investigações adicionais podem ser realizadas de acordo com a epidemiologia local e com o quadro clínico do paciente, para investigar diagnósticos diferenciais e/ou coinfeções. (11,12)

A partir da suspeita clínica o paciente deve iniciar as medidas para a prevenção da transmissão da doença, que ocorre por meio da via respiratória ou por contato. Este isolamento deve ser realizado no contexto em que o paciente estiver – ambiente hospitalar, instituição ou domicílio.

O espectro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 é muito amplo. Pode ocorrer desde a infecção assintomática até quadros clínicos muito graves levando a óbito. Alguns dos principais sintomas da infecção inicial são febre, tosse, fadiga, dispneia, mal-estar e mialgia, sintomas respiratórios do trato superior e sintomas gastrointestinais (estes mais raros). No Brasil, considerando o sistema de vigilância epidemiológica já estabelecido, definiu-se estabelecer a avaliação clínica e o tratamento a partir das definições de síndrome gripal (SG) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG), baseados no Protocolo de Influenza do Ministério da Saúde. (12)

Por este amplo espectro de apresentação clínica possível, um aspecto importante de investigação desde os primeiros casos foi a identificação de grupos de risco para evolução grave da doença. Alguns fatores de risco associados a desfechos clínicos desfavoráveis incluem idade superior a 60 anos, com incremento progressivo do risco conforme o avanço da idade, e a

presença de doenças crônicas não transmissíveis, tais como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, doenças pulmonares crônicas, enfermidades cerebrovasculares, demência, transtornos psiquiátricos, doença renal crônica, estados de imunossupressão, obesidade e neoplasias. Em gestantes e puérperas, os principais fatores de risco compreendem idade materna superior a 35 anos, obesidade, comorbidades clínicas preexistentes e distúrbios específicos da gestação, como diabetes gestacional e pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Além disso, o tabagismo, a ausência de imunização contra a COVID-19 e a infecção pelo HIV configuram fatores adicionais de vulnerabilidade. (11,12)

No protocolo da OMS, essa estratificação de risco é descrita pelo risco de hospitalização, levando em consideração fatores do paciente e status imune, não sendo ainda identificado uma ferramenta única confiável para a predição de risco.(11) Desta forma:

- Pacientes com alto risco (6%) de hospitalização compreendem indivíduos com síndromes de imunodeficiência diagnosticadas, receptores de transplante de órgão sólido em uso de imunossupressores e pacientes com doenças autoimunes sob terapia imunossupressora.
- Pacientes com risco moderado (3%) de hospitalização incluem indivíduos com idade superior a 65 anos, obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiopulmonares crônicas, doenças crônicas hepáticas ou renais, neoplasias ativas, pessoas com deficiências e aqueles com múltiplas comorbidades associadas a doenças crônicas.
- Pacientes com baixo risco (0,5%) de hospitalização são aqueles que não se enquadram nos critérios de risco moderado ou alto. A maioria da população pertence a essa categoria de risco.

Também ao longo do tempo, outros aspectos como o aumento da cobertura vacinal e a patogenicidade das variantes circulantes influenciaram no número

de pacientes com doença grave. Uma análise realizada em 2022 demonstrou uma redução nas taxas de letalidade em 47 dos 50 países avaliados durante o período de predominância da variante Ômicron, em comparação ao período em que a variante Delta era dominante. De acordo com modelos epidemiológicos, essa diminuição foi atribuída principalmente à menor patogenicidade intrínseca da variante Ômicron, bem como ao aumento expressivo da cobertura vacinal nas populações analisadas. (13).

Uma revisão sistemática que abordou modelos prognósticos da infecção pelo SARS-CoV-2 e incluiu estudos até junho de 2022, identificou apenas 16 estudos elegíveis conduzidos na América do Sul, o que correspondeu a apenas 5,1% da amostra estudada. Os resultados do trabalho indicaram que a maior parte dos estudos analisados não reporta informações quanto à disponibilidade dos dados utilizados. Entre aqueles que o fazem, apenas uma fração minoritária descreve de forma clara os repositórios ou plataformas nos quais os dados estão armazenados e podem ser acessados. Este achado evidencia a complexidade para o desenvolvimento desse tipo de análise e a necessidade de desenvolver capacidade técnica e infraestrutura para a realização de pesquisas sobre ferramentas prognósticas com potencial de benefício quando aplicadas no contexto clínico. (14)

Manejo da doença sintomática

É recomendado aos pacientes diagnosticados com COVID-19 (11,12,15,16):

- Tratamento sintomático, nutrição e hidratação adequada aos casos leves;
- Orientação quanto aos sinais e sintomas que indicam doença grave ou presença de complicações, para que seja oferecida a assistência adequada;
- Caso o paciente apresente doença leve e sejam identificados fatores de risco para a progressão da doença, caso seja optado pelo

tratamento fora do ambiente hospitalar é sugerido o uso de oximetria de pulso para monitoramento, com a respectiva orientação para controle adequado pelo paciente e cuidador;

- Para os pacientes com risco moderado a alto de hospitalização, deve ser oferecido o tratamento antiviral com nirmatrelvir-ritonavir (orientação da OMS a partir de 22 de abril de 2022), monupiravir (recomendação pela OMS a partir de 03 de março de 2022, porém orientação não incorporada ao protocolo do Ministério da Saúde do Brasil), ou remdesivir (recomendação pela OMS a partir de 20 de novembro de 2020, porém orientação não incorporada ao protocolo do Ministério da Saúde do Brasil), com o objetivo de interromper a progressão da doença.
- Os pacientes devem ser monitorados adequadamente quanto à ocorrência de progressão de doença;
- Os antibióticos devem ser prescritos apenas se houver suspeita ou confirmação de infecção bacteriana concomitante, não há indícios de benefício do uso de antibióticos profiláticos;
- Oferecer imediatamente oxigenoterapia suplementar aos pacientes com o objetivo de atingir uma saturação periférica de oxigênio (SpO_2) $\geq 94\%$. Em pacientes hipoxêmicos estáveis, sem sinais de emergência, a suplementação de oxigênio deve ser instituída com a meta de manter $SpO_2 > 90\%$; no caso de gestantes, o alvo deve situar-se entre 92% e 95%, considerando as necessidades fetoplacentárias aumentadas;
- A posição prona em pacientes acordados pode representar uma alternativa terapêutica viável em indivíduos conscientes, cooperativos, respirando espontaneamente, não intubados e com estabilidade hemodinâmica;
- Manejo cauteloso de fluidos em pacientes com COVID-19 que não apresentem sinais de hipoperfusão tecidual nem responsividade à reposição volêmica;
- Providenciar o reconhecimento precoce da progressão para insuficiência respiratória aguda hipoxêmica em pacientes com

desconforto respiratório que não apresentam resposta à oxigenoterapia convencional, bem como o preparo adequado para a oferta de suporte ventilatório e/ou oxigenoterapia avançada.

- Em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave ou crítica e insuficiência respiratória aguda hipoxêmica que não necessitam de intubação emergencial, avaliar o melhor recurso entre utilização de oxigenação nasal de alto fluxo, uso de pressão positiva contínua, ventilação não invasiva nas vias aéreas ou oxigenoterapia convencional, com base em considerações como a disponibilidade de dispositivos e fornecimento de oxigênio, conforto e experiência dos profissionais de saúde, além de fatores específicos do paciente (como a claustrofobia que alguns indivíduos apresentam ao utilizar máscaras de CPAP e o desconforto nasal relatado por alguns pacientes durante o uso de oxigenação nasal de alto fluxo).
- O uso de corticosteroides sistêmicos está indicado para pacientes que apresentam doença grave ou crítica, com dexametasona 6mg EV 1x/dia. Esta recomendação foi publicada em 22 de setembro de 2020 e permanece desde então.
- O uso de bloqueadores de receptores de Interleucina-6 (tocilizumab ou sarilumab) e inibidores da Janus Kinase (baricitinib ou tofacitinib) foi indicado respectivamente a partir de 06 de julho de 2021 e 14 de janeiro de 2022, para pacientes portadores de COVID-19 grave ou crítica, porém a indicação não foi incorporada ao protocolo do Ministério da Saúde do Brasil.
- Em pacientes graves ou críticos sob oxigenioterapia, há recomendação para o uso de remdesivir por 5 dias, porém a indicação não foi incorporada ao protocolo do Ministério da Saúde do Brasil. Trata-se de orientação condicional e com moderada certeza da evidência para uso.
- Caso necessária, a intubação orotraqueal, manejo ventilatório e suporte intensivo devem ser realizados por profissionais treinados e experientes, utilizando precauções contra aerossóis e contato;

- Monitorar os pacientes com COVID-19 em busca de sinais ou sintomas sugestivos de tromboembolismo, como acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou síndrome coronariana aguda. Caso haja suspeita clínica dessas condições, deve-se proceder imediatamente com os respectivos protocolos diagnósticos e terapêuticos. Também é indicado o uso de profilaxia farmacológica para tromboembolismo nos casos de pacientes portadores de COVID-19 e hospitalizados;
- Fornecer suporte básico de saúde mental e psicossocial a todas as pessoas com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19, questionando-as sobre suas necessidades e preocupações, e abordando-as de forma adequada.

Uso de antimicrobianos em pacientes portadores de COVID-19

A COVID-19 é uma doença viral, e por este motivo o uso rotineiro de antimicrobianos não é indicado. No entanto, é possível a ocorrência de infecções bacterianas ou fúngicas superpostas ao quadro viral durante o curso da doença que podem complicar a recuperação do paciente. (11,15,16)

Pacientes mais idosos, os que apresentam comorbidades ou imunossuprimidos podem estar sob maior risco. Também pacientes sob uso de tratamentos imunomoduladores, como dexametasona, inibidores da cinase Janus e inibidores de interleucina 6 podem ter as infecções como evento complicador, e é necessário avaliar riscos e benefícios desde o momento da indicação desses medicamentos.(16)

As complicações infecciosas em pacientes portadores de COVID-19 podem assim ser categorizadas (16):

- Coinfecção à admissão: apesar da maioria dos pacientes apresentar o quadro clínico puramente pela infecção viral pelo SARS-CoV-2, as

coinfecções por outros vírus são possíveis, como pela influenza ou outros vírus respiratórios. Pneumonia bacteriana comunitária concomitante também é possível.

- Reativação de infecções latentes: há relatos de reativação de infecções pelo vírus B, tuberculose latente, herpes simples, varicela zoster. Casos de estrogiloidíase disseminada também são relatados após o uso de imunossuppressores para o tratamento, com tocilizumab e corticoides.
- Infecções hospitalares: pacientes hospitalizados para o tratamento de COVID-19 estão sob risco das infecções associadas à assistência, como pneumonia associada a ventilação mecânica, infecção de corrente sanguínea associada a dispositivos vasculares, diarreia por *Clostridioides difficile*. A prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado dessas complicações é fundamental para melhorar o desfecho dos pacientes.
- Infecções fúngicas oportunistas: infecções fúngicas invasivas, como aspergilose e mucormicose, foram relatadas em pacientes hospitalizados e com COVID-19 grave ou crítica. Apesar de raras, são infecções que podem ser fatais, e os pacientes sob ventilação mecânica e sob uso de imunossuppressores estão sob maior risco.

As manifestações clínicas da SRAG pelo SARS-CoV-2 – que frequentemente incluem febre e sintomas respiratórios – geralmente elicitam o diagnóstico diferencial com pneumonia comunitária ou mesmo sepse (que neste caso seria por etiologia viral). Este talvez seja um ponto importante para explicar frequente o uso de antimicrobianos nos pacientes portadores de COVID-19: o diagnóstico diferencial acurado pode ser difícil, mesmo com uma avaliação clínica cautelosa. Também os biomarcadores, como proteína C reativa e procalcitonina, podem estar alterados pela própria infecção viral e o estabelecimento de um ponto de corte que poderia melhor respaldar o uso de antimicrobianos foi motivo de discussão e pesquisa. (17–19)

Em uma revisão da literatura publicada em novembro de 2020 por Rawson T. M. e colaboradores, os autores recomendaram considerar os riscos de efeitos adversos aos antibióticos, como o prolongamento do QT que pode estar associado ao uso de macrolídeos e quinolonas, reforçar a importância de manter as medidas para a prevenção de infecções hospitalares, especialmente as associadas a dispositivos, e o benefício dos programas de gerenciamento de antimicrobianos, que podem colaborar para otimizar o uso. (20)

Também o Instituto Latino Americano de Sepse – ILAS – publicou em 25 de março de 2021 uma nota técnica com orientação para abertura de protocolo da sepse para os pacientes que se apresentem com síndrome gripal associada (febre acompanhada de um dos seguintes sintomas: tosse, amigdalite, coriza, faringite e/ou dispneia com início nos últimos 7 dias) a partir da presença de disfunção orgânica, considerando que o excesso de sensibilidade também pode ser prejudicial ao paciente e aos fluxos hospitalares. (publicado em: <https://ilas.org.br/nota-sobre-triagem-de-sepse-em-casos-suspeitos-de-covid-19/>). Já a orientação do *Surviving Sepsis Campaign* não foi alterada. Foi publicada uma orientação específica de manejo de pacientes portadores de COVID-19, porém sem sugestão de modificação da triagem dos casos: os tópicos abordados foram o controle de infecções, diagnóstico laboratorial (da COVID-19), suporte hemodinâmico, suporte ventilatório e o tratamento específico da infecção viral pelo SARS-CoV-2. (21)

Estudos de todo o mundo têm sido concordantes, portanto, em identificar uma elevada prevalência do uso de antimicrobianos em pacientes internados com COVID-19, em dissonância com a baixa prevalência de infecções microbiologicamente confirmadas, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Prevalência de uso de antibióticos em pacientes hospitalizados com COVID-19: evidências de estudos conduzidos em múltiplos países.

País / Coorte	N (pacientes)	Período	Principais achados	Referência
China	1.099	Dez/2019 – Jan/2020	58% receberam antibióticos (53,8% não graves; 80,3% graves)	(22)
EUA	1.705	Mar – Jun/2020	56,5% receberam antibióticos; 3,5% confirmação laboratorial	(23)
EUA	1.016	Mar – Mai/2020	69% utilizaram antibióticos; maioria infecções classificadas como possíveis	(24)
Coorte ISARIC (Reino Unido)	8.649	Fev – Jun/2020	85,2% utilizaram antibióticos durante a internação	(25)
Espanha	15.111	Fev – Jun/2020	71,7% beta-lactâmicos; 60,8% azitromicina	(26)
Países Baixos	925	Mar – Mai/2020	60,1% uso nas primeiras 24h de internação	(27)
Coorte LEOSS (Alemanha)	6.457	Mar/2020 – Fev/2021	25,6% não complicada; 58,3% complicada; 84,4% crítica	(28)
Colômbia	10.916	2020 – 2022	57,5% receberam antibióticos; ampicilina-sulbactam e claritromicina predominantes	(29)
Nigéria	271	Mar/2020 – Abr/2021	100% receberam antibióticos	(30)
Sudeste Asiático	19.750	Dez/2019 – Mar/2023	62% uso geral; 91% graves/críticos	(31)
Paquistão	3.221	Jan/2020 – Jan/2022	89,7% uso com redução progressiva ao longo do tempo	(32)

Infecções relacionadas à assistência à saúde

A pandemia pelo SARS-CoV-2 gerou um enorme impacto no sistema de saúde global. Pela elevada demanda repentina, recursos para a prevenção de infecções foram redirecionados para o controle da situação, comprometendo as atividades regulares de vigilância e prevenção das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). (33)

A própria chegada de uma nova doença infecciosa gerou a necessidade de toda uma organização de cada unidade de saúde para o estabelecimento de fluxos de trabalho, como: instituição de comitês de crise, fluxos para a identificação precoce da infecção (rastreamento de sintomas, rastreamento de infecção em pacientes assintomáticos), fluxos segregados para atendimento seguro a pacientes portadores ou não do agravo, isolamentos / coortes – início e término oportunos, controle do acesso de pessoas, equipamentos de proteção

individual (máscaras, aventais, luvas) – gestão de estoque e treinamentos da equipe assistencial, saúde ocupacional - afastamento de sintomáticos, regras para profissionais com risco para doença grave, vacinação, tratamento correto para o agravo – atualização de acordo com as evidências científicas, uso racional de antimicrobianos, higiene ambiental, tratamento de resíduos, cuidados post-mortem. (34)

Outras questões que surgiram foram:

- A disponibilidade limitada de equipamentos de proteção individual, gerando a necessidade de estabelecimento de fluxos de contingência para que não houvesse falta e em algum momento até mesmo o estabelecimento de uma dicotomia entre a proteção do profissional e a dos pacientes;
- A necessidade de remanejamento de recursos humanos para o atendimento de pacientes portadores de COVID-19 e, portanto, pessoas menos habituadas ao atendimento em emergência passaram a precisar desempenhar essa função. Ocorreu o afastamento de profissionais adoecidos por COVID-19, de profissionais de grupos de risco de adoecimento e das gestantes, tornando a gestão de recursos humanos desafiadora. Também é necessário mencionar que a atuação dos profissionais sob um cenário de crise causado pela pandemia gerou repercussões psíquicas;
- A necessidade de precaução de contato e aerossóis para os pacientes neste cenário de crise também gerou efeitos – a distância de familiares e visitantes ou mesmo de suporte religioso, ocasionando impacto psíquico; o maior risco de eventos adversos em pacientes desacompanhados (quedas ou outros eventos, tendo em vista que os familiares e acompanhantes participam do cuidado seguro ao paciente); alguns fluxos de atendimento remoto que podem ter repercutido na qualidade do cuidado.

Por essa conjuntura observou-se em todo o mundo um aumento da ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde e da resistência bacteriana.(35–39) Este resultado também ocorreu no Brasil, conforme os dados publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e observados na Figura 4. Em 03 de agosto de 2021 foi publicada uma Nota Técnica alertando para a situação e reforçando as práticas preconizadas. (40)

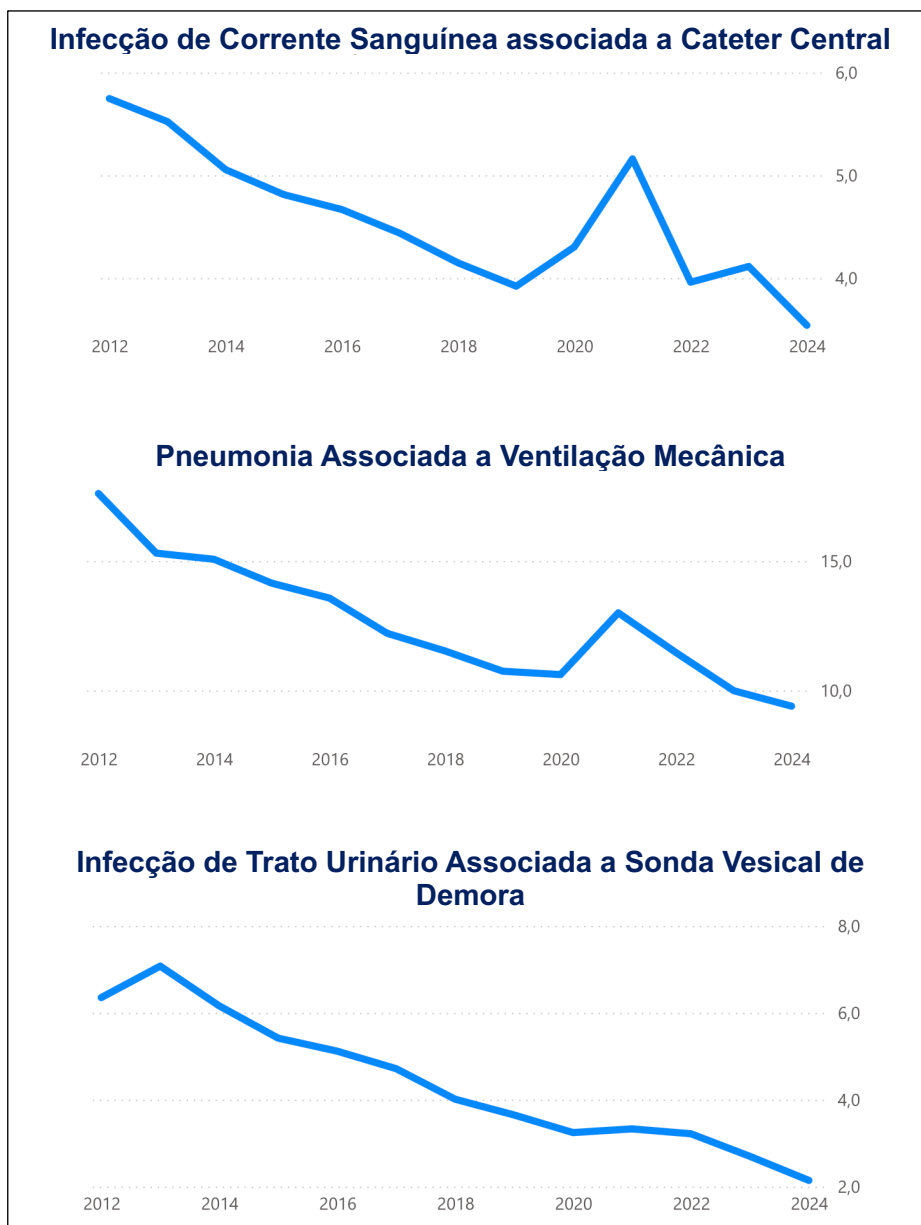


Figura 4. Densidade de incidência de infecções associadas a dispositivos invasivos nas unidades de terapia intensiva brasileiras (por 1000 dispositivos-dia). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos-1/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos>

Um relatório publicado pelo *Centers for Diseases Control* (CDC), nos Estados Unidos, em 2022 contém uma análise do impacto da pandemia na resistência microbiana. A análise menciona que a resistência bacteriana já era um importante problema de saúde pública antes, mas que a pandemia gerou aumento expressivo no uso de antimicrobianos, dificuldades na implementação das diretrizes de prevenção e controle de infecções, e uma elevação subsequente das taxas de infecções nosocomiais por microrganismos resistentes em hospitais dos Estados Unidos. (41)

Os hospitais passaram a atender pacientes com maior gravidade clínica, demandando uso mais intensivo e prolongado de dispositivos invasivos, como cateteres e ventiladores mecânicos. Concomitantemente, enfrentaram escassez de insumos, redução de recursos humanos e aumento na duração das internações. Infecções hospitalares por microrganismos resistentes e os óbitos a elas associados aumentaram em pelo menos 15% durante o primeiro ano da pandemia. Também muitas infecções bacterianas e fúngicas comunitárias possivelmente permaneceram não diagnosticadas e não tratadas. (41)

A pandemia também alterou o comportamento de busca por serviços de saúde e o acesso ao cuidado, especialmente com o fechamento ou a limitação do funcionamento de ambulatórios e clínicas. Esses retrocessos foram passíveis de resolução. A pandemia de COVID-19 evidenciou que a prevenção é um componente essencial da preparação. É imperativo que nossos sistemas de saúde pública sejam capacitados para enfrentar ameaças múltiplas de forma simultânea. Dado que a resistência antimicrobiana é um desafio persistente, é crucial que adotemos medidas adequadas contínuas para mitigar essa ameaça. (41)

Indicadores de uso de antimicrobianos

Considerar todo esse contexto é necessário para melhor avaliar e interpretar os indicadores de uso de antimicrobianos em pacientes portadores de COVID-19.

A primeira diretriz brasileira com orientações aos serviços de saúde para elaboração de Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos foi publicada em 2017, e nessa diretriz constavam também as orientações de indicadores a serem monitorados, como o do consumo de antibióticos nas unidades de terapia intensiva. Desde então, essa diretriz foi aprimorada e atualizada, sendo a última versão publicada em 2023. (42)

Naquele documento, os indicadores fazem parte do Componente Essencial 5: o monitoramento do programa. São recomendados indicadores de processo, que avaliam a qualidade do uso de antimicrobianos, e indicadores de resultado, como por exemplo as taxas de resistência microbiana, taxas de infecção por *Clostridioides difficile*, resultados clínicos (extensão da permanência, taxas de morbidade) e custos.

A medida de consumo de antibióticos mais amplamente utilizada e preconizada pela OMS é a Dose Diária Definida (*Defined Daily Dose – DDD*). Este monitoramento já é obrigatório nas UTIs brasileiras, com o envio mensal do dado para a ANVISA, e é de relativa fácil obtenção. Trata-se da dose média diária de manutenção do antimicrobiano, expressa em gramas, habitualmente usada por um adulto de 70Kg, para a principal indicação terapêutica daquele medicamento. É o indicador padronizado para a realização de estudos comparativos do consumo de antimicrobianos entre diferentes instituições de saúde ou localidades. O cálculo é realizado pela fórmula: fração do total do antimicrobiano consumido em gramas no período considerado pela dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas para adulto de 70Kg

dividida pelo número de pacientes-dia no período multiplicado por 1000. Portanto, o resultado é ecológico e reflete a unidade assistencial.

No entanto, este indicador possui algumas limitações, como a não avaliação da adequação de indicação do uso, a incapacidade de mostrar o número de pacientes de fato expostos aos fármacos, a incapacidade de refletir o uso de terapias combinadas, a impossibilidade de avaliar o impacto de uso de doses diferenciadas em casos de pacientes obesos ou com infecções no sistema nervoso central (que podem superestimar a DDD) ou em doses menores para ajustes de insuficiência renal (que pode subestimar o resultado).

Pela facilidade de obtenção, a maior parte dos estudos publicados utiliza este indicador de consumo em unidades que atenderam pacientes portadores de COVID-19.

Patel, T.S. e colaboradores fizeram uma análise do consumo de antimicrobianos em seis hospitais da Argentina, Brasil e Chile, no período de março de 2018 a fevereiro de 2021. O consumo geral de antibióticos aferido pelo DDD aumentou significativamente em 4 das 6 unidades, na magnitude de 6,7 a 35,1%. No entanto, este aumento foi sustentado nos 12 meses seguintes ao início da pandemia em apenas uma instituição. Houve ainda variação de consumo entre os antimicrobianos (ceftriaxona, beta-lactâmicos com ação anti-*Pseudomonas aeruginosa* e antibióticos com ação anti-*Staphylococcus aureus* resistente a metilina) e entre as unidades de saúde, refletindo as práticas e realidade regional. (43).

Massarine, N.C.M. e colaboradores avaliaram a base nacional de dados do consumo de antibióticos das unidades de terapia intensiva brasileiras, da ANVISA, em que a aferição é realizada pelo DDD, e identificou aumento de 26% no consumo de antibióticos no ano de 2021, em comparação ao ano pré-pandêmico, de 2019. O maior aumento foi do consumo da polimixina, em 204%. (44)

Rocha, V.F. D. e colaboradores também analisaram o consumo de antimicrobianos pelo indicador DDD em uma unidade de terapia intensiva, comparando os períodos de março de 2019 a fevereiro de 2020 (pré-pandemia), março de 2020 a fevereiro de 2021 (período inicial da pandemia) e março de 2021 a fevereiro de 2022 (período mais tardio da pandemia). O consumo de antibióticos, medido em gramas por 1000 dias de paciente em UTI, durante os três períodos avaliados, foi o seguinte: ceftriaxona 170,9; 670,82 e 377,43, respectivamente; ciprofloxacina 50,86; 11,27 e 37,75, respectivamente; meropenem 1174,54; 848,32 e 1198,88, respectivamente; piperacilina-tazobactam 90,6; 389,4 e 159,56, respectivamente; vancomicina 219,01; 373,16 e 319,17, respectivamente. Ao longo do período também foi observado aumento na densidade de incidência de *Candida spp* e *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos. (45)

Freire, M.P. e colaboradores analisaram o consumo de antimicrobianos e a incidência de infecções relacionadas à assistência à saúde em 220 Unidades de Terapia Intensiva na cidade de São Paulo, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2020. Os autores observaram aumento na incidência de infecções de corrente sanguínea associadas a cateter central e na incidência de pneumonia associada a ventilação mecânica, causados por microorganismos semelhantes aos observados anteriormente à pandemia, mas com aumento significativo no consumo de antibióticos nas UTIs que recebiam pacientes com COVID-19, em relação às UTIs que não eram dedicadas ao atendimento desses pacientes. Foi observada diferença estatisticamente significante no DDD por 1000 pacientes-dia das polimixinas, glicopeptídeos, penicilinas com inibidor de beta-lactamase, cefalosporinas anti-pseudomonas, azólicos e equinocandinas. (46)

Outros indicadores preconizados para a medida do uso de antimicrobianos são o DOT (Dias de Terapia – DOT) e o LOT (*Length of Therapy* – Duração da Terapia). (42)

O DOT é considerado o indicador mais apropriado para a avaliação do programa de gerenciamento de antimicrobianos. O número de dias em que um paciente recebe um agente antimicrobiano, independente da dose, equivale ao DOT. Algumas referências têm considerado mais adequado o termo “dias de exposição”. Esse indicador também permite a comparação da exposição aos diferentes antibióticos e não avalia a adequação de uso. No entanto, os ajustes de doses à necessidade individual do paciente – como à função renal ou peso, já estão contempladas e não interferem no resultado.

E o LOT corresponde ao número de dias em que o paciente recebe antimicrobianos sistêmicos, independente do número de fármacos. Portanto, a LOT sempre será menor ou igual ao DOT.

A razão DOT/LOT é calculada pela simples divisão do valor do DOT pelo valor do LOT, podendo ser útil para avaliar a frequência de combinação de terapia antimicrobiana versus a monoterapia. Se a razão DOT/LOT for igual a 1, trata-se de monoterapia. Se a razão DOT/LOT for maior que 1, trata-se de combinação de antimicrobianos.

Por fim, ainda há o indicador AFD (“*Antimicrobial Free Days*”), que corresponde ao número de dias de internação em que o paciente não usou antimicrobianos. Este indicador é bastante utilizado na população pediátrica, pelas peculiaridades de dose nesse grupo.

Dois grandes estudos descreveram os dias de uso de antimicrobianos em coortes de pacientes portadores de COVID-19 com o indicador DOT.

Dados retrospectivos do sistema PHD-SR COVID-19 (*PINC AI Healthcare Data-Special Release COVID-19 edition*), que representa cerca de 20% dos hospitais americanos, foram analisados. Foram incluídos pacientes internados no período de março de 2020 a junho de 2022, correspondendo a 1.142.752 pacientes de 711 hospitais. A maior parte dos pacientes (69,9%)

recebeu antibióticos durante a internação, sendo que 88,1% iniciaram desde a admissão. Foram observados mais dias de uso de antibióticos nos pacientes mais críticos – 903 DOTs por 1000 pacientes dia, em comparação aos pacientes não críticos que usaram 763 DOTs por 1000 pacientes-dia. Os autores também observaram que nos pacientes não críticos houve redução do uso de antibióticos nos indicadores de percentual de pacientes com uso de antibióticos, DOT e LOT por 1000 pacientes-dia. (47)

Outro estudo de uma base de dados de pacientes admitidos em hospitais públicos de Hong Kong entre 21 de janeiro de 2020 e 30 de setembro de 2022 identificou que de 65.810 pacientes, 54% receberam antimicrobianos, correspondendo a 550,5 DOT por 1000 pacientes-dia. Também o percentual de pacientes que usaram antibióticos e o DOT por 1000 pacientes-dia reduziram ao longo do tempo, ao analisar as cinco “ondas” da COVID-19 na cidade. Pacientes mais velhos e mais graves usaram mais antibióticos, e pacientes vacinados usaram menos antibióticos. (48)

Outros muitos indicadores de processo para a avaliação do uso de antimicrobianos são possíveis, como a distribuição proporcional das indicações para os antimicrobianos prescritos, percentual da prescrição de antimicrobianos com suspensão/revisão, percentual de revisão dos antimicrobianos prescritos após 48-72 horas do início da antibioticoterapia, percentual de descalonamento da antibioticoterapia inicial, percentual de adesão aos protocolos de antibioticoterapia empírica e de profilaxia cirúrgica e eventos redundantes de antibioticoterapia. Cabe a cada serviço de saúde estruturar a coleta desses indicadores para permitir que efetivamente apoiem as ações locais. Para estes indicadores, a coleta prospectiva é mais viável e recomendada. (42)

A Organização Mundial de Saúde também orienta o monitoramento do uso de antimicrobianos em hospitais, e um dos documentos-referência é o Guia GLASS para os sistemas nacionais de vigilância para a monitorização do

consumo de antimicrobianos nos hospitais, com orientações e discussões que visam orientar os países a criar mecanismos que permitam a monitorização de rotina do consumo de antimicrobianos, o que é fundamental para o gerenciamento do uso. (49)

Neste guia, além dos indicadores anteriormente mencionados, é apresentada a atualização da categorização AWaRe dos antimicrobianos. Essa classificação foi inicialmente proposta pela OMS em 2017, atualizada pela última vez em 2023, e se baseia numa abordagem metodológica que leva em consideração as diretrizes de tratamento das síndromes de doenças infecciosas mais frequentes. O grupo Acesso (*Access*) contém antibióticos destinados a serem utilizados como terapia de primeira e segunda linha. O grupo Vigilância (*Watch*) inclui antibióticos de mais largo espectro e que, devido ao potencial mais elevado para induzir o desenvolvimento de resistência ou ao seu risco/benefício desfavorável (ou ambos), só devem ser utilizados para situações específicas. O grupo Reserva (*Reserve*) representa antibióticos de último recurso que só devem ser utilizados se outros antibióticos deixarem de funcionar. O guia GLASS propõe que essa classificação seja usada para fixar metas adaptadas ao ambiente hospitalar e para apoiar programas de gestão de antimicrobianos, sendo também recomendada pelas agências europeias para enriquecer as análises dos indicadores. (49)

A Figura 5 demonstra a correspondência dos principais antibióticos de acordo com a Classificação AWaRe, de acordo com a última atualização ocorrida em 2023. Antifúngicos e antivirais não estão incluídos na classificação.

Grupo Acesso	Amicacina, Amoxicilina, Amoxicilina-clavulanato, Ampicilina-sulbactam, Bezilpenicilinas, Oxacilina, Cefalexina, Cefazolina, Clindamicina, Cloranfenicol, Doxiciclina, Gentamicina, Metronidazol, Nitrofurantoína, Sulfametoxazol-trimetoprim
Grupo Vigilância	Azitromicina, Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefepime, Ceftazidima, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Fosfomicina Oral, Rifampicina, Claritromicina, Meropenem, Ertapenem, Piperacilina-Tazobactam, Vancomicina, Teicoplanina
Grupo Reserva	Polimixinas, Ceftazidima-avibactam, Ceftolozano-tazobactam, Daptomicina, Linezolida, Fosfomicina Venosa, Aztreonam, Tigeciclina

Figura 5. Classificação AWaRe dos principais antimicrobianos.

Telles, J.P. e colaboradores analisaram dados de um hospital referência para o tratamento de COVID-19 no Paraná e observaram o consumo de antimicrobianos pelo indicador DDD por 1000 pacientes-dia nos meses de janeiro a outubro de 2021. Para a análise dos resultados, os antibióticos foram categorizados de acordo com a classificação AWaRe, da OMS. Foi observado que o consumo de antibióticos foi de 50% no grupo de Acesso (347,64 DDD/1000 pacientes-dia), 46% no grupo Vigilância (329,22 DDD/1000 pacientes-dia) e 4% no grupo Reserva (27,82 DDD/1000 pacientes-dia). Houve correlação entre o aumento do consumo de antibióticos do grupo Vigilância e o aumento da incidência de microorganismos resistentes a carbapenêmicos, sendo que apenas o *Acinetobacter baumannii* não se correlacionou com o consumo de antibióticos. (50)

O Guia GLASS também discute a interpretação dos indicadores de consumo de antimicrobianos, comparando os dados de consumo de antimicrobianos agregados *versus* individuais. Certamente é necessário considerar as especificidades do contexto local, como as características dos pacientes, os

medicamentos disponíveis e os protocolos locais. Ao analisar os dados agregados ao nível hospitalar (ou de certa unidade de internação), é obtida uma visão mais macro, ecológica, da estimativa indireta de utilização dos antimicrobianos, e que permite monitorização de forma relativamente fácil e com possibilidade de observação de padrões e alterações ao longo do tempo. Ao realizar a análise de dados relativos aos pacientes, obtém-se uma diferente visão – informações mais precisas sobre quem usa os antimicrobianos, como, por quanto tempo; sobre as características clínicas dos pacientes, e pode fornecer mais respaldo para intervenções de gestão dos antimicrobianos. No entanto, a análise de dados relativos aos pacientes requer mais recursos para a obtenção e interpretação. As duas metodologias são complementares. (49)

O Hospital Universitário de Brasília

O Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (HUB) é uma instituição pública federal que realiza atendimento exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e de modo integrado à Secretaria de Saúde do Distrito Federal. É ainda certificado como hospital de ensino, sendo importante campo de prática para estudantes de graduação e pós-graduação e é gerido pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Até o período do estudo possuía 236 leitos operacionais, sendo 19 leitos de UTI para adultos e 10 leitos de UTI neonatal.

Durante a pandemia o hospital elaborou planos de contingência para o enfrentamento da COVID-19, por meio do Comitê de Operações de Emergência (COE-HUB), com o objetivo de preparar a ampliação da capacidade do hospital de forma organizada, integrada e escalonada e com atualização e rediscussão das ações de acordo com o cenário epidemiológico.

O HUB atuou como retaguarda para receber pacientes encaminhados pelo Complexo Regulador do Distrito Federal, uma vez que o hospital não possui Pronto Socorro aberto à população geral. Uma Unidade de Manejo da Síndrome Respiratória Aguda Grave (USRAG) foi criada em abril/2020, para receber exclusivamente pacientes com COVID-19 encaminhados pelo Complexo Regulador da SES-DF, além de pacientes internados no hospital ou pacientes ambulatoriais que sejam diagnosticados com a doença. No final do primeiro semestre de 2020 a USRAG chegou a contar com 40 leitos de internação, sendo 20 de UTI e 20 de enfermaria. Após a redução do número de casos, 10 leitos de enfermaria e dez de UTI foram suprimidos e a área foi reestruturada e contando com 10 de leitos de enfermaria com suporte de diálise, para acolher, preferencialmente, egressos de leitos de UTI COVID-19. Em janeiro de 2021, o HUB-UnB se preparou novamente com 20 leitos de enfermaria e recebeu 15 pacientes de Manaus que esperavam pelo atendimento na capital amazonense. A Operação Manaus foi uma ação coordenada pelo Ministério da Saúde e pela Força Aérea Brasileira (FAB), com a parceria do Ministério da Educação, por meio EBSERH, que disponibilizou mais de 200 leitos em todo o país nos hospitais universitários.

Na primeira quinzena de março/2021, em decorrência do novo aumento de casos, a área foi expandida para 20 leitos de enfermaria exclusiva para pacientes suspeitos e/ou confirmados de COVID-19. Posteriormente, ainda no decorrer de março, foi necessária outra ampliação do número de leitos de internação para COVID-19 e a USRAG voltou a funcionar com os seus 41 leitos para internação de casos. Os 10 leitos de semi-intensiva e os 10 de internação de pacientes egressos de terapia intensiva foram mantidos em outro espaço físico. No segundo semestre de 2021, gradativamente as áreas de internação do setor de Urgência e Emergência foram retornando às suas atividades normais de internação para pacientes sem COVID-19 e atualmente não há unidade de enfermaria exclusiva para COVID-19, os pacientes permanecem internados sob isolamento nas diversas áreas de cuidado. A partir do ano de 2022, com o advento da vacinação contra covid na população

geral, houve redução significativa do número de pacientes suspeitos, confirmados e internados. (51)

JUSTIFICATIVA

As síndromes respiratórias agudas graves são agravos frequentes nas unidades de terapia intensiva. (1) A introdução de um novo agente infeccioso, o SARS-CoV-2, e a respectiva pandemia por esse agente gerou impacto significativo nos sistemas de saúde em todo o mundo, especialmente nos anos de 2020 e 2021, quando não havia vacina amplamente disponível. O aumento repentino do número de pacientes graves e portadores de comorbidades, com necessidade de uso de dispositivos invasivos, concomitante à escassez de insumos e redução de recursos humanos gerou ainda aumento das infecções relacionadas à assistência hospitalar, aumento do uso de antimicrobianos e da resistência bacteriana, que já eram desafios significativos anteriores a essa crise no sistema de saúde. (33)

Agora o Brasil ocupa a sétima colocação mundial em número acumulado de casos de COVID-19: 38 milhões, e a segunda colocação em número de mortes – 704.000, atrás apenas dos Estados Unidos da América. (Fonte: <https://data.who.int/dashboards/covid19/>). O Distrito Federal foi a terceira unidade da federação em número de casos por 100.000 habitantes, a sexta em número de óbitos por 100.000 habitantes e a vigésima em letalidade pela doença. (8)

Diante deste cenário, conhecer a realidade de um hospital universitário federal de ensino que presta assistência via Sistema Único de Saúde é fundamental. Avaliar as características dos pacientes internados e os desfechos da internação colaboram com aprendizados e questões de pesquisa para melhor preparação para o futuro, tendo em vista que as síndromes respiratórias agudas graves de etiologia viral possivelmente continuarão sendo agravo comum.

Além disso, a resistência aos antimicrobianos, que é uma preocupação global antes mesmo da pandemia, motivou a elaboração de planos de enfrentamento tanto pela Organização Mundial de Saúde no Plano de Ação Global sobre a Resistência aos Antimicrobianos (52) quanto pelo Brasil no Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única (53), publicados respectivamente em 2015 e 2019. Em ambos, dentre os objetivos estratégicos constam o reforço à base de conhecimentos e evidências por meio de vigilância e pesquisa e a otimização do uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal.

Há poucos dados brasileiros na literatura com análise abrangente do uso de antimicrobianos nessa população de pacientes portadores de SRAG pelo SARS-CoV-2, especialmente a partir de uma base de dados individuais.(54) Os dois estudos de coortes brasileiras publicados descrevem elevada proporção de uso de antimicrobianos – em 87,9% (55) e 86,8% (56) dos casos respectivamente – mas não descrevem a duração da terapia antimicrobiana, o uso estratificado por desfecho de gravidade clínica ou classificação AWaRe e as densidades de uso por 1000 pacientes-dia.

O sistema de saúde brasileiro e do mundo foi amplamente mobilizado para o atendimento desses pacientes. Nesse contexto, o registro sistemático da exposição dessa coorte de pacientes aos antimicrobianos constitui ferramenta fundamental para avaliar o impacto da pandemia na ecologia hospitalar, no que se refere à pressão seletiva e risco de resistência antimicrobiana. Ademais, esses dados oferecem subsídios para o aprimoramento das práticas de prescrição, orientam a formulação de políticas públicas em saúde e fortalecem programas institucionais de gerenciamento de antimicrobianos. Por fim, possibilitam a produção de evidências comparáveis à literatura internacional, contribuindo para a compreensão global dos padrões de uso de antimicrobianos no contexto da COVID-19.

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Descrever e analisar o uso de antimicrobianos em uma coorte de pacientes adultos internados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por SARS-CoV-2 no Hospital Universitário de Brasília, nos anos de 2020 e 2021.

Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico da coorte estudada;
- Descrever os desfechos clínicos da internação dos pacientes, incluindo necessidade de suporte ventilatório e terapia renal substitutiva, tempo de internação hospitalar e mortalidade;
- Avaliar o uso de antimicrobianos por meio de indicadores padronizados de consumo – dias de terapia (DOT), duração da terapia (LOT), razão DOT/LOT e dias livres de antimicrobianos (AFD) – com estratificação por perfil de gravidade e classificação AWaRe dos antimicrobianos;
- Identificar fatores individuais associados ao consumo de antimicrobianos;
- Analisar as tendências temporais das densidades de consumo dos antimicrobianos ao longo do período do estudo, segundo perfil de gravidade clínica e classificação AWaRe dos antimicrobianos.

METODOLOGIA

Delineamento da pesquisa

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte não concorrente, incluindo pacientes internados com Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo SARS-CoV-2 no Hospital Universitário de Brasília, nos anos de 2020 e 2021.

O estudo adere ao guideline STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). (57,58)

Local e período de realização

Foram incluídos pacientes internados no Hospital Universitário de Brasília (HUB) nos anos de 2020 e 2021. O primeiro paciente internou no dia 09 de abril de 2020.

O HUB é integrado à rede pública de saúde do DF e estruturou leitos de internação específicos para receber pacientes portadores de COVID-19.

O serviço de pronto atendimento é dedicado a pacientes que estejam no HUB em situação de urgência/emergência ou pacientes transferidos de outras instituições via sistema de regulação. Esta última forma de admissão foi a mais frequente.

Participantes

Os pacientes foram identificados a partir da captação do caso pela Unidade de Vigilância Epidemiológica do Hospital Universitário de Brasília, uma vez que se trata de doença de notificação compulsória em todo o território nacional. Também foi realizada busca ativa de casos em pacientes incluídos em outros projetos de pesquisa sobre COVID-19.

Critério de Inclusão (necessário preencher todos os critérios):

- Idade igual ou maior que 18 anos
- Apresentar síndrome respiratória aguda grave com confirmação laboratorial de infecção pelo SARS-CoV-2 por exame de PCR ou teste de antígeno em swab nasofaríngeo ou amostra do trato respiratório inferior
- Internação no Hospital Universitário de Brasília no período do estudo

Portanto, não foram incluídos: pacientes internados que se apresentavam assintomáticos ou com sintomas leves (ausência de SRAG); pacientes que foram notificados com COVID-19 pelo critério clínico-epidemiológico; pacientes que internaram com outras complicações da doença na ausência de SRAG ou pacientes cujo sintomas que motivaram a internação não eram atribuíveis ao SARS-CoV-2.

Variáveis analisadas e fontes de dados

Foi utilizada como referência a plataforma da OMS para a caracterização clínica da COVID-19. (59) A ficha de coleta de dados está no Anexo 1.

- Características dos pacientes: idade, sexo ao nascimento, escolaridade, raça / cor da pele, comorbidades prévias, Índice de Comorbidades de

Charlson, tabagismo, status vacinal para COVID-19, peso, altura, IMC, cuidados paliativos.

- Fonte de dados: evoluções da equipe assistencial no sistema AGHU. Para as variáveis escolaridade e cor, houve pouco registro da equipe assistencial e o dado foi coletado do campo de registro hospitalar.
 - Para o cálculo do Índice de Comorbidades de Charlson, foram considerados os diagnósticos prévios ao adoecimento pela COVID-19, registrados em prontuário. Nos pacientes portadores de diabetes, houve dificuldade em obter o dado no prontuário quanto à presença de lesão de órgão alvo atribuída a esta comorbidade, tendo em vista que os pacientes deram entrada com doença aguda grave. Portanto, no cálculo do Índice de Comorbidades de Charlson, todos os pacientes diabéticos receberam 1 ponto.
- Datas-chave: data de internação hospitalar, data de internação no HUB, data da coleta do PCR ou do teste de antígeno confirmando a etiologia do quadro, data do início dos sintomas, data do desfecho.
- Fonte de dados: evolução médica, sistema AGHU, planilha da Vigilância Epidemiológica do HUB
- Características da Infecção pelo SARS-CoV-2: infecção prévia pelo SARS-CoV-2, local de origem da infecção, extensão máxima do comprometimento pulmonar na tomografia do tórax, necessidade de ventilação mecânica, hemodiálise ou drogas vasoativas, classificação final do episódio de COVID-19 (gravidade), desfecho observado (alta, óbito ou transferência hospitalar).
- Fonte de dados: evolução médica, sistema AGHU.

- Uso de Antimicrobianos: soma de dias de uso de cada antimicrobiano sistêmico (oral ou venoso), tempo de uso de antimicrobiano em dias e dias livres de antimicrobianos.
 - Fonte de dados: durante a internação em outros serviços foram consideradas as informações do relatório de transferência e durante a internação no HUB foi considerada a prescrição médica eletrônica.

Definições

Síndrome Respiratória Aguda Grave: indivíduo com síndrome gripal que apresenta dispneia / desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor ou igual a 94% OU coloração azulada dos lábios ou rosto. (60)

Síndrome Gripal: indivíduo com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e com início dos sintomas nos últimos 7 dias. (60)

Situação vacinal para COVID-19:

- Vacinação completa: 2 doses de vacina, sendo a segunda dose aplicada mais de 14 dias antes do início dos sintomas
- Vacinação incompleta: paciente recebeu a vacina, mas não preencheu critérios para considerar a vacinação completa
- Não vacinado: paciente não recebeu nenhuma dose de vacina

Cuidados paliativos: foram classificados neste grupo os pacientes que não receberam cuidados invasivos (exemplos: ventilação mecânica ou hemodiálise) para o tratamento da COVID-19 devido a condição prévia de saúde, com registro em prontuário e alinhamento da decisão terapêutica em conjunto ao paciente e/ou familiares. Exemplos: pacientes muito idosos e/ou

com doenças prévias graves – como demência ou doença oncológica avançados e irreversíveis.

Extensão do comprometimento pulmonar: foi considerado o laudo da tomografia de tórax registrado em prontuário médico, com a estratificação: 0 a 25%, acima de 25 até 50%, acima de 50 até 75%, acima de 75%, laudo não menciona a quantificação do comprometimento, ou tomografia de tórax não realizada. Nos pacientes com mais de uma tomografia, foi considerado o laudo com descrição do maior comprometimento.

Local de origem da infecção pelo SARS-CoV-2: (34)

- Infecção comunitária: início dos sintomas antes da internação hospitalar ou se a data de início dos sintomas foi a menos de 7 dias da data de internação hospitalar.
- Infecção hospitalar possível: se a data de início dos sintomas foi entre 7 e 14 dias da data de internação hospitalar.
- Infecção hospitalar definitivo: se a data de início dos sintomas foi mais que 14 dias após a data de internação hospitalar.

Classificação final do episódio de COVID-19: foi considerada a classificação no momento da alta hospitalar. Os pacientes foram estratificados nos grupos:

- COVID-19 Grave: pacientes sem necessidade de O2 suplementar e pacientes com necessidade de O2 suplementar, com ou sem ventilação não invasiva
- COVID-19 Crítico: pacientes com necessidade de ventilação mecânica; pacientes com evolução para óbito

Uso de antimicrobianos

Os pacientes receberam tratamento para COVID-19 de acordo com os protocolos da Organização Mundial da Saúde e do Ministério da Saúde do Brasil. Durante o período do estudo não houve disponibilidade de antivirais específicos para o SARS-CoV-2.

A indicação para a terapia antimicrobiana foi determinada pela equipe assistencial a partir da avaliação clínica e exames complementares. Parâmetros laboratoriais, como leucometria, lactato, proteína C reativa e procalcitonina, exames de imagem e exames microbiológicos estiveram disponíveis durante todo o período do estudo. A equipe de infectologia ofereceu orientação terapêutica pela participação nas visitas multiprofissionais três vezes por semana e pela participação da equipe na escala de assistência direta aos pacientes.

Para o cálculo dos indicadores:

- Foram considerados os antibacterianos e antifúngicos sistêmicos, administrados por via oral ou venosa.
- Foi considerado um dia de uso de antimicrobiano quando o paciente recebeu aquele antimicrobiano em determinado dia da internação, independentemente da dose administrada ou número de doses diárias. A variável DOT (*“Days of Therapy”* - Dias de Terapia) corresponde à soma de dias de uso de cada antimicrobiano individualmente. Cada dia de uso de um antimicrobiano com combinação fixa de agentes (exemplo: piperacilina-tazobactam ou ampicilina-sulbactam) foi contabilizado como 1 DOT da respectiva medicação.
- Foi considerado para o tempo de uso de antimicrobiano (*Length of Therapy* – Duração da Terapia) cada dia de uso de antimicrobiano durante a internação, independentemente do número de antibióticos diferentes administrados naquele dia.

- A razão DOT/LOT foi calculada individualmente pela divisão simples do valor do DOT pelo LOT.
- Foi considerado dia livre de antimicrobiano (*Antimicrobial-Free Day – AFD*) cada dia de internação em que o paciente não recebeu nenhum antimicrobiano. A variável AFD corresponde à soma de dias de internação sem uso de antimicrobianos.
- Os antibióticos foram categorizados pela classificação AWaRe da OMS, de acordo com a atualização 2023 (grupos Acesso / *Access*, Vigilância / *Watch* e Reserva / *Reserve*).

Período de seguimento do paciente

Foram consideradas as informações dos pacientes desde a data de admissão hospitalar (mesmo que em serviço externo do HUB) até a data de alta do HUB.

Indicadores do consumo de antimicrobianos

Foram calculados os indicadores de consumo de antimicrobianos nos pacientes incluídos do estudo, conforme fórmulas a seguir.

- I. Proporção de pacientes que fez uso de antimicrobianos no geral, de cada antimicrobiano, e de acordo com as categorias AWaRe (Acesso, Vigilância e Reserva)
- II. DOT (em dias) – mediana e IQR
- III. LOT (em dias) – mediana e IQR
- IV. Razão DOT/LOT – mediana e IQR
- V. AFD (em dias) – mediana e IQR

- VI. Tempo médio de uso de cada antimicrobiano (em dias) e de acordo com as categorias AWaRe (Acesso, Vigilância e Reserva)

VII. Densidade de dias de terapia antimicrobiana (também conhecido como “*Days of Therapy*” - DOT):

- Indicador geral:

Soma de dias de uso de cada antimicrobiano x 1000
Paciente-dia

- Indicador de acordo com a Classificação AWaRe:

Soma de dias de uso de cada categoria x 1000
Paciente-dia

VIII. Densidade de duração da terapia (também conhecido como “*Lenght of Therapy*” - LOT):

- Indicador geral:

Soma de dias de internação COM uso de antimicrobianos x 1000
Paciente-dia

IX. Densidade de dias livres de terapia antimicrobiana (também conhecido como “*Antimicrobial-Free Days*” - AFD):

- Indicador geral:

Soma de dias de internação SEM uso de antimicrobianos x 1000
Paciente-dia

X. Razão DOT/LOT:

- Fração simples

$$\frac{\text{Soma de dias de uso de cada antimicrobiano}}{\text{Soma de dias de internação COM uso de antimicrobianos}}$$

Interpretação:

Razão DOT/LOT = 1 : Monoterapia

Razão DOT/LOT maior que 1 : Combinação de antimicrobianos

*não é possível obter fração DOT/LOT com valor abaixo de 1

Validação de dados

Após o término da coleta de dados foi realizada etapa de validação do banco de dados pela pesquisadora principal.

Etapas realizadas:

- Verificação de duplicidades, a partir do nome completo do paciente, data de nascimento e número de registro hospitalar, com manutenção apenas do registro mais completo;
- Verificação completa da lista de pacientes identificados pela Vigilância Epidemiológica quanto aos critérios de inclusão no estudo;
- Verificação do preenchimento dos critérios de inclusão para todos os pacientes, por meio da obtenção das informações-chave: datas da internação e alta do HUB, datas do início dos sintomas e do PCR para SARS-CoV-2 positivo. A verificação da presença dos critérios de SRAG foi validada pela pesquisadora principal do estudo e os pacientes que não apresentavam critérios foram excluídos;

- Verificação de que todos os pacientes tivessem registro do desfecho da internação e da classificação final do episódio de COVID-19 na data da alta;
- Análise de consistência: todos os pacientes que necessitaram ventilação mecânica e todos os pacientes com desfecho óbito classificados em COVID-19 Crítico;
- Análise de consistência: o tempo total de internação deve ser igual à duração do uso de antimicrobianos em dias somada ao número de dias livres de antimicrobianos;
- Análise de consistência: avaliação da disponibilidade completa da informação do uso de antimicrobianos para separar pacientes que efetivamente não receberam antibióticos dos pacientes cujo registro em prontuário não estava completo.

Desenho da análise ecológica de séries temporais

Para a análise das tendências temporais de consumo de antimicrobianos na coorte, os trimestres de alta hospitalar foram utilizados como unidades de agregação temporal para o cálculo das densidades de consumo de antimicrobianos. Os períodos trimestrais foram numerados sequencialmente de 1 a 7, tendo como ponto inicial o trimestre correspondente à alta do primeiro paciente incluído no estudo, ocorrida no trimestre de abril a junho de 2020.

Desta forma, a cada trimestre de saída dos pacientes, foi obtido o paciente-dia daquele grupo de pacientes (denominador), o DOT (indicador geral e de acordo com a classificação AWaRe), o LOT, a fração DOT/LOT e o AFD.

As séries temporais foram analisadas para a coorte completa e para os estratos de acordo com a gravidade dos pacientes, nos grupos de COVID-19 Grave e COVID-19 Crítico, descritos anteriormente.

Gerenciamento de dados e análise estatística

Foi realizada a descrição da coorte quanto às características dos pacientes e da infecção pelo SARS-CoV-2. Para as variáveis numéricas foram descritas as medidas de resumo, tais como média, mediana e intervalos interquartis. Para as variáveis categóricas foram descritas as medidas de número absoluto e porcentagem.

Os resultados da descrição foram apresentados para a coorte completa e estratificados pela gravidade clínica dos pacientes.

Para as variáveis categóricas, foi realizada análise estatística pelo método de Qui-Quadrado de Pearson. Para as variáveis numéricas, a normalidade foi inicialmente avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Nos casos em que não houve normalidade da amostra, foi realizada análise por teste não paramétrico – Teste U de Mann-Whitney. Nos casos em que a normalidade foi verificada, foi aplicado teste t de Student. Foi considerado estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$. Os dados foram analisados pelo pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS).

Os desfechos analisados — *Days of Therapy* (DOT), *Length of Therapy* (LOT) e *Antimicrobial-Free Days* (AFD) — foram avaliados em nível individual, correspondendo ao número de dias de exposição ou não exposição a antimicrobianos durante a internação de cada paciente. Até o momento, não há na literatura um consenso sobre qual

desses indicadores constitui o desfecho mais apropriado para representar o uso de antimicrobianos em nível individual, tampouco valores de referência universalmente estabelecidos para sua interpretação. Por se tratarem, portanto, de variáveis de contagem discretas, observou-se que apresentaram superdispersão (variância superior à média). Nessa situação, modelos baseados na distribuição de Poisson podem resultar em estimativas inadequadas. Assim, optou-se pela utilização de modelos de regressão binomial negativa com função de ligação logarítmica, que incorporam um parâmetro adicional de dispersão, permitindo acomodar a heterogeneidade observada entre indivíduos e proporcionando estimativas mais robustas dos efeitos das variáveis explicativas. Diferentemente dos modelos Gamma, mais indicados para variáveis contínuas positivas agregadas ou densidades médias, a regressão binomial negativa permite modelar diretamente a natureza discreta e individual dos desfechos analisados. Os resultados foram expressos como razões de taxa ajustadas, com respectivos intervalos de confiança de 95%. A inserção foi hierarquizada em blocos: o Modelo 1 incluiu variáveis basais disponíveis no momento da admissão hospitalar, enquanto o Modelo 2 incorporou variáveis relacionadas à evolução clínica intra-hospitalar. Posteriormente, foram realizadas análises multivariadas ajustadas.

Os seguintes preditores foram avaliados quanto à sua associação com os indicadores de consumo de antimicrobianos (DOT, LOT e AFD):

Modelo 1: faixa etária, sexo, raça/cor, nível de escolaridade, Índice de Comorbidades de Charlson (ICC), categoria de índice de massa corporal (IMC) e vacinação prévia contra COVID-19.

Modelo 2: ventilação mecânica, necessidade de terapia renal substitutiva (hemodiálise), grau de acometimento pulmonar à tomografia computadorizada (TC) de tórax e tempo de permanência hospitalar.

O tempo de permanência hospitalar foi incluído como covariável nos modelos multivariados de regressão binomial negativa, a fim de considerar sua potencial influência sobre a exposição a antimicrobianos e explorar seu papel na trajetória clínica intra-hospitalar.

A análise das tendências temporais foi realizada pelo Programa de Regressão Joinpoint (versão 5.0.2; National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA), utilizado para identificar pontos no tempo em que ocorreram mudanças estatisticamente significativas na tendência. Foram calculadas as Variações Percentuais Anuais (Annual Percent Change – APC) e as Variações Percentuais Anuais Médias (Average Annual Percent Change – AAPC), com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), para cada segmento de tendência. No contexto deste estudo, valores positivos de APC indicam aumento na densidade de consumo de antimicrobianos ao longo do tempo, enquanto valores negativos indicam redução, sendo a AAPC utilizada como medida resumo da tendência temporal global no período analisado. A significância estatística foi avaliada por meio do método de permutação de Monte Carlo, adotando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas em conformidade com as diretrizes do NCI para regressão Joinpoint.

Foi ainda realizada análise complementar por Índice de Racionalidade (IR), que foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a adequação do uso de antimicrobianos entre pacientes hospitalizados, por meio da integração de múltiplos indicadores de qualidade da prescrição. Trata-se de um indicador composto e contínuo, capaz de posicionar o uso de antimicrobianos ao longo de um espectro de racionalidade, permitindo comparações temporais e avaliações globais da qualidade assistencial.

O IR foi construído a partir de dois indicadores centrais de consumo antimicrobiano, amplamente utilizados em estudos de vigilância e

avaliação do uso de antimicrobianos: (i) a razão entre dias de terapia e duração do tratamento (DOT/LOT), que reflete a intensidade e a sobreposição da exposição antimicrobiana; e (ii) o uso de antimicrobianos classificados na categoria Reserva da classificação AWaRe da OMS, cuja prescrição deve ser restrita e criteriosamente monitorada. Em consonância com recomendações internacionais, valores mais baixos desses indicadores são interpretados como representativos de maior racionalidade no uso de antimicrobianos.

Inicialmente, os indicadores DOT/LOT e a proporção de uso de antimicrobianos do grupo Reserva foram padronizados por meio de escores z , com o objetivo de assegurar comparabilidade entre métricas expressas em escalas distintas — procedimento amplamente recomendado na construção de indicadores compostos em saúde. Posteriormente, para facilitar a interpretação e a comunicação dos resultados, o escore composto foi normalizado para uma escala de 0 a 100, por meio da transformação *min-max*, estratégia empregada para tornar indicadores sintéticos mais intuitivos e comparáveis ao longo do tempo.

Nessa escala, o valor 0 representa o menor nível de racionalidade observado no período estudado, enquanto o valor 100 corresponde ao maior nível de racionalidade identificado. Não se trata, portanto, de um limiar absoluto de adequação, mas de uma medida relativa de conformidade baseada na distribuição empírica dos dados.

O grau de conformidade com as recomendações internacionais foi, assim, definido com base no alinhamento relativo a práticas caracterizadas por menor exposição antimicrobiana e menor utilização de antibióticos da categoria Reserva, conforme preconizado pelas diretrizes internacionais e pela estrutura conceitual da classificação AWaRe. Valores mais elevados do IR indicam maior aderência aos princípios de uso racional de antimicrobianos, permitindo comparações

entre diferentes períodos e a visualização da evolução temporal do desempenho institucional.

Considerações éticas

O estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília:

Avaliação do Impacto da Pandemia pelo SARS-CoV-2 nos Indicadores de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde no Hospital Universitário de Brasília, sob o CAAE: 32964820.5.0000.5558

Em decorrência dos ajustes necessários ao HUB para atendimento da demanda pública de saúde, as unidades dedicadas especificamente aos pacientes portadores de COVID-19 não puderam ser mantidas durante todo o período do estudo. Desta forma, os indicadores do consumo de antimicrobianos foram calculados a partir da base individual de dados dos pacientes internados e com SRAG pelo SARS-CoV-2.

O estudo foi conduzido de acordo com as regulamentações brasileiras e internacionais e os dados sigilosos dos pacientes foram devidamente preservados.

RESULTADOS

Durante o período do estudo foram identificados 3.623 pacientes suspeitos para COVID-19 no Hospital Universitário de Brasília, sendo incluídos ao final da análise 638 pacientes, como demonstrado na Figura 6. Oitenta e um pacientes (12,7%) foram admitidos diretamente no Hospital Universitário de Brasília e 557 (87,3%) foram transferidos de outras instituições.

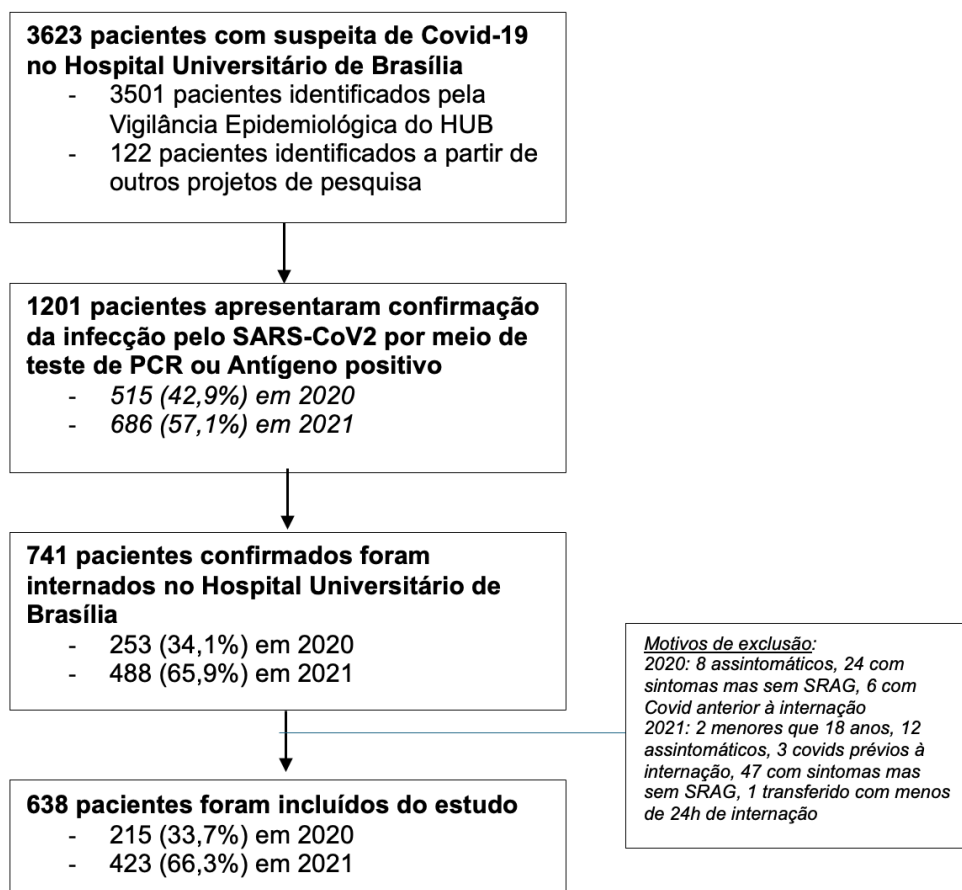


Figura 6. Fluxograma do estudo descrevendo o roteiro de recrutamento dos participantes.

Perfil sociodemográfico e clínico

As características gerais dos pacientes estão descritas na Tabela 2. Foi observada mediana de idade de 61 anos (IQR 49 – 72), sexo masculino ao nascer em 382 (59,9%) dos pacientes, cor da pele parda em 350 (59,4%), tabagismo atual em 43 (6,7%) e prévio em 150 (25,9%), ausência de imunização prévia para COVID-19 em 487 (76,3%) e mediana de Índice de Massa Corporal (IMC) de 26 (IQR 23 – 31). A infecção foi adquirida na comunidade em 559 (87,6%).

Quanto à escolaridade, houve significativo número de pacientes sem a informação registrada, correspondendo a 47,8%. Dos dados registrados, as categorias de ensino fundamental incompleto (16,1%) e ensino médio completo (17,4%) corresponderam às maiores proporções. Na análise estatística foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com $p=0,002$: os pacientes que apresentaram COVID-19 Crítico apresentaram menor proporção de categorias de mais alta escolaridade e maior proporção de pacientes sem o registro da informação. No entanto, considera-se a elevada proporção de dados faltantes para necessária cautela na interpretação deste dado.

Em relação à situação vacinal, observou-se que 76,3% dos pacientes da coorte não eram vacinados. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos – entre os pacientes que apresentaram COVID-19 Crítica houve menor proporção de pacientes com vacinação completa ou incompleta ($p=0,001$). Os esquemas vacinais recebidos pelos pacientes vacinados encontram-se disponíveis no Anexo 2.

Tabela 2. Características gerais dos pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB, estratificado por gravidade clínica, nos anos de 2020 e 2021.

	Total (n=638)	COVID-19 Grave (n=301)	COVID-19 Crítico (n=337)	P*
Idade	19 - 98 anos Mediana 61 IQR 49 - 72	22 - 95 anos Mediana 61 IQR 50 - 71	19 - 98 anos Mediana 61 IQR 48 - 74	0,491
Sexo ao nascimento				0,719
Feminino	256 (40,1%)	123 (40,9%)	133 (39,5%)	
Masculino	382 (59,9%)	178 (59,1%)	204 (60,5%)	
Escolaridade				0,002
Fundamental incompleto	103 (16,1%)	59 (19,6%)	44 (13,0%)	
Fundamental completo	69 (10,8%)	27 (8,9%)	42 (12,5%)	
Médio completo	111 (17,4%)	57 (18,9%)	54 (16,0%)	
Superior completo	50 (7,8%)	32 (10,6%)	18 (5,3%)	
Sem informação	305 (47,8%)	126 (41,8%)	179 (53,1%)	
Cor da pele				0,070
Branca	134 (21%)	61 (20,3%)	73 (21,7%)	
Preta	47 (7,4%)	22 (7,3%)	25 (7,4%)	
Parda	350 (59,4%)	170 (56,5%)	180 (53,4%)	
Outra	12 (1,9%)	10 (3,3%)	2 (0,6%)	
Sem registro	95 (14,9%)	38 (12,6%)	57 (16,9%)	
Tabagismo				0,850
Tabagista atual	43 (6,7%)	22 (7,3%)	21 (6,2%)	
Ex-tabagista	159 (24,9%)	76 (25,2%)	83 (24,6%)	
Nunca fumou	220 (34,5%)	99 (32,9%)	121 (35,9%)	
Sem informação	216 (33,9%)	104 (34,6%)	112 (33,2%)	
Status vacinal para COVID-19				0,001
Não vacinado	487 (76,3%)	210 (69,8%)	277 (82,2%)	
Vacinação incompleta	85 (13,3%)	51 (16,9%)	34 (10,1%)	
Vacinação completa	66 (10,4%)	40 (13,3%)	26 (7,7%)	
IMC	14 - 61 Mediana 26 IQR 23 - 31	15 - 61 Mediana 27 IQR 23 - 31	14 - 49 Mediana 26 IQR 23 -30	0,219
Local provável da infecção				0,892
Comunidade	559 (87,6%)	263 (87,4%)	296 (87,8%)	
Hospitalar possível	29 (4,5%)	13 (4,3%)	16 (4,7%)	
Hospitalar definitivo	50 (7,8%)	25 (8,3%)	25 (7,4%)	

* variáveis categóricas: Qui-Quadrado de Pearson, variáveis numéricas: Teste U de Mann-Whitney

Na estratificação dos pacientes por gravidade clínica ao final da internação, 301 (47,1%) pacientes apresentaram critérios de COVID-19 Grave, sendo 36 pacientes internados e sem necessidade de O2 suplementar e 265 pacientes internados com necessidade de O2 suplementar com ou sem ventilação não invasiva. Trezentos e trinta e sete pacientes (52,8%) pacientes apresentaram critérios de COVID-19 Crítico, dos quais 189 pacientes evoluíram para óbito.

Observa-se na Figura 7 a classificação dos pacientes estratificados por gravidade ao longo do tempo, conforme mês de saída.

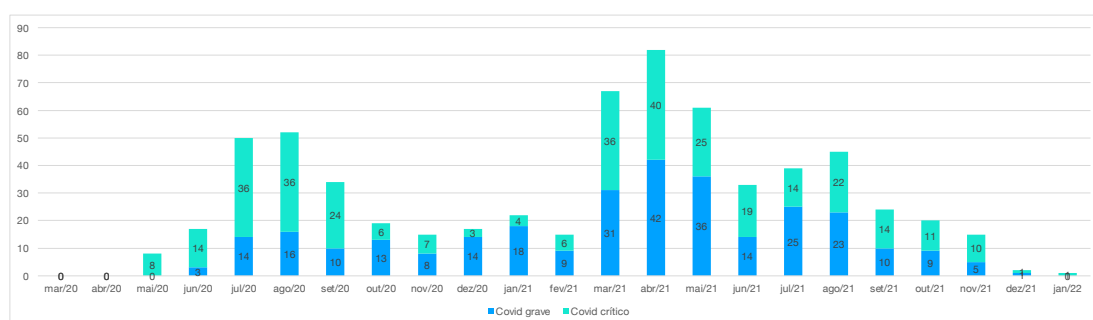


Figura 7. Número de pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 estratificados por gravidade clínica ao longo dos anos 2020 e 2021, por mês de saída.

Na Tabela 3 estão descritas as comorbidades apresentadas. Apenas 9,9% dos pacientes não apresentavam comorbidades, indicando que além da idade, as várias condições de saúde associadas estiveram presentes. O resultado médio do Índice de Comorbidades de Charlson foi de 1,66 na coorte, com mediana de 1 e IQR de 3.

As principais comorbidades apresentadas foram hipertensão arterial sistêmica em 59,7%, diabetes mellitus em 35,7%, obesidade em 28,2%, doença renal crônica em 23,8%, doença pulmonar crônica em 13,2% e insuficiência cardíaca em 9,6%. Não foi observada diferença estatisticamente significativa

entre os grupos com relação à presença de comorbidades e resultado do Índice de Comorbidades de Charlson.

Vinte e cinco pacientes (3,9%) receberam cuidados paliativos. Nestes casos, devido à presença de comorbidades prévias, como idade e/ou neoplasia avançadas, quadro demencial ou neurológico irreversíveis, a equipe assistencial discutiu com a família e registrou em prontuário a proporcionalidade de tratamentos oferecidos. Foi observado que essa discussão ocorreu na maioria dos casos nas situações em que o paciente já apresentava manifestações clínicas mais graves da SRAG, quando havia necessidade de decisão quanto à implementação de tratamentos invasivos, como ventilação mecânica ou hemodiálise, o que explica que estes pacientes pertençam ao grupo de COVID-19 Crítico ($p < 0,001$).

Tabela 3. Descrição das comorbidades dos pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB, estratificado por gravidade clínica, nos anos de 2020 e 2021.

	Total (n=638)	COVID-19 Grave (n=301)	COVID-19 Crítico (n=337)	P*
Presença de Comorbidades	575 (90,1%)	272 (90,4%)	303 (89,9%)	0,848
Índice de Comorbidades de Charlson	Média 1,66 Mediana 1 IQR 0 - 3	Média 1,63 Mediana 1 IQR 0 - 2	Média 1,70 Mediana 1 IQR 0 - 3	0,713
Descrição das Comorbidades				
Hipertensão Arterial Sistêmica	381 (59,7%)	184 (61,1%)	197 (58,5%)	0,492
Diabetes melitus	228 (35,7%)	102 (33,9%)	126 (37,4%)	0,357
Obesidade	180 (28,2%)	91 (30,2%)	89 (26,4%)	0,225
Doença Renal Crônica	152 (23,8%)	77 (25,6%)	75 (22,2%)	0,323
Doença Pulmonar Crônica	84 (13,2%)	44 (14,6%)	40 (11,9%)	0,305
Insuficiência Cardíaca	61 (9,6%)	32 (10,6%)	29 (8,6%)	0,385
Arritmia Cardíaca	46 (7,2%)	23 (7,6%)	23 (6,8%)	0,691
Doença cerebrovascular	53 (8,3%)	22 (7,3%)	31 (9,2%)	0,395
IAM prévio	44 (6,9%)	27 (8,9%)	17 (5,0%)	0,051
Etilismo	42 (6,6%)	22 (7,3%)	20 (5,9%)	0,478
Tumor sólido localizado	33 (5,2%)	17 (5,6%)	16 (4,7%)	0,614
Doença reumatológica	25 (3,9%)	16 (5,3%)	9 (2,7%)	0,085
Transplante renal	22 (3,4%)	9 (2,9%)	13 (3,9%)	0,554
Tumor sólido com metástase	17 (2,7%)	5 (1,7%)	11 (3,2)	0,137
Cuidados paliativos	25 (3,9%)	0	25 (7,4%)	<0,001

* variáveis categóricas: Qui-Quadrado de Pearson, variáveis numéricas: Teste U de Mann-Whitney

Desfechos clínicos da internação

A evolução clínica e desfechos dos pacientes estão descritos na Tabela 3. Observa-se que o tempo médio de internação foi de 28,06 dias, com mediana de 20 dias e IQR 12 - 36. Os pacientes com COVID-19 crítica tiveram maior tempo médio de internação em relação aos pacientes que tiveram COVID-19 Grave, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Outras variáveis refletem a gravidade clínica dos pacientes da coorte: necessidade de ventilação mecânica em 305 (47,8%), uso de drogas vasoativas em 242 (37,9%), hemodiálise em 233 (36,5%), comprometimento pulmonar acima de 50% à tomografia de tórax em 205 (32,1%). Todas essas variáveis de gravidade foram estatisticamente mais prevalentes nos pacientes que tiveram COVID-19 Crítico.

Foi observada taxa geral de letalidade da coorte de 29,6%. Dentre os pacientes classificados com COVID-19 Crítico, a taxa de letalidade foi de 56,0%.

Tabela 4. Descrição da evolução clínica dos pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB, estratificado por gravidade clínica, nos anos de 2020 e 2021

	Total (n=638)	COVID-19 Grave (n=301)	COVID-19 Crítico (n=337)	p
Tempo de Internação	Média 28,06 Mediana 20 IQR 12 - 36	Média 21,48 Mediana 15 IQR 10 - 26	Média 33,97 Mediana 24 IQR 15 - 44	<0,001
Comprometimento máximo à TC de Tórax				<0,001
0 – até 25%	72 (11,3%)	59 (19,6%)	13 (3,9%)	
25 – até 50%	144 (22,6%)	88 (29,2%)	56 (16,6%)	
50 – até 75%	128 (20,1%)	51 (16,9%)	77 (22,8%)	
75 – até 100%	77 (12,1%)	20 (6,6%)	57 (16,9%)	
Não quantificado	174 (27,3%)	68 (22,6%)	106 (31,5%)	
Não fez TC de tórax	43 (6,7%)	15 (5,0%)	28 (8,3%)	
Ventilação Mecânica	305 (47,8%)		305 (90,5%)	-
Drogas Vasoativas	242 (37,9%)	3 (1,0%)	239 (70,9%)	<0,001
Hemodiálise	233 (36,5%)	51 (16,9%)	182 (54,0%)	<0,001
Desfecho da internação				<0,001
Alta domiciliar	388 (60,8%)	280 (93,0%)	108 (32,0%)	
Óbito	189 (29,6%)	0	189 (56,0%)	
Transferência hospitalar	61 (9,6%)	21 (7,0%)	40 (11,9%)	

* variáveis categóricas: Qui-Quadrado de Pearson, variáveis numéricas: Teste U de Mann-Whitney

Uso de antimicrobianos

Seiscentos e dois pacientes (94,4%) fizeram uso de antimicrobianos durante a internação pelo SARS-CoV-2. O grupo de COVID-19 Grave apresentou uma menor proporção de uso, mas ainda significativa – 88,7%. No Grupo de COVID-19 Crítico, apenas 2 pacientes não receberam antimicrobianos, ambos sob cuidados paliativos. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

A informação completa sobre os antimicrobianos utilizados – dias de uso de cada antimicrobiano específico – estava disponível em 620 pacientes (97,2%), correspondendo a 98,7% dos casos de COVID-19 Grave e 95,8% dos casos de COVID-19 Crítica – diferença estatisticamente significativa com $p = 0,031$. Mesmo considerando essa diferença, avaliamos que a disponibilidade de dados ocorreu em proporção muito significativa de ambos os grupos e as análises subsequentes foram realizadas nesses pacientes com a informação completa.

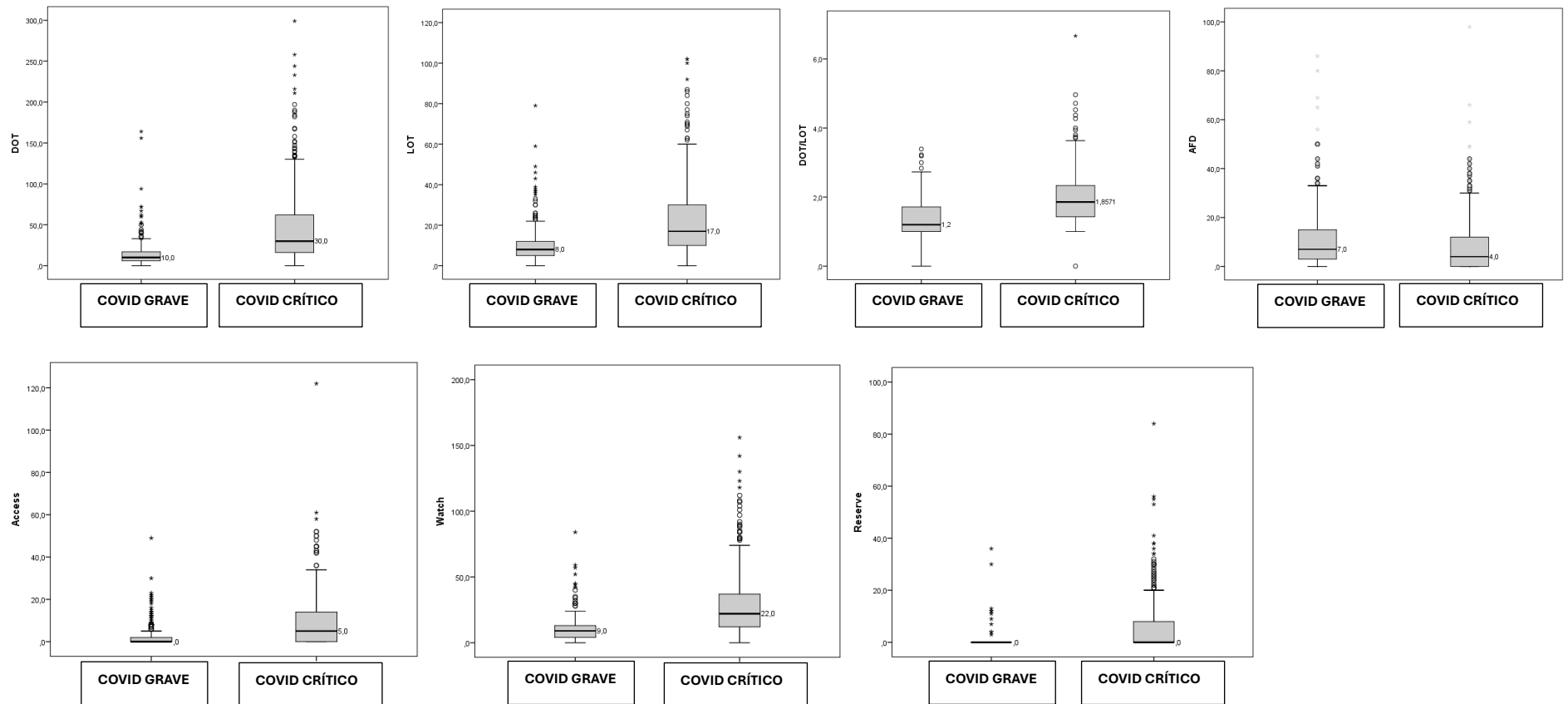
Com relação ao número de antimicrobianos diferentes utilizados, observa-se que apenas 97 pacientes (15,2%) receberam apenas 1 antimicrobiano e 195 pacientes (30,6%) receberam 5 ou mais antibióticos diferentes. Ao analisar por grupos, observa-se que os pacientes com COVID-19 Crítico receberam maior número de antibióticos – a proporção dos que usaram 5 ou mais antibióticos aumentou de 4,7% para 56% - sendo constatada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A descrição detalhada do número de antibióticos utilizados por paciente pode ser observada no Anexo 3.

Na Tabela 5 estão descritos os resultados dos indicadores de uso de antimicrobianos na coorte geral e dentro dos grupos, em dias. Estes resultados também estão ilustrados em bloxplots na Figura 8.

Tabela 5. Comparação dos indicadores de uso de antimicrobianos em pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB, de acordo com a gravidade clínica, nos anos de 2020 e 2021.

	Total (n=620)	COVID-19 Grave (n=297)	COVID-19 Crítico (n=323)	p
Dias de Uso de Antimicrobianos (DOT)	Mediana 20 IQR 12 - 36	Mediana 10 IQR 6 - 17	Mediana 30 IQR 16 - 62	<0,001
Duração do Uso de Antimicrobianos (LOT)	Mediana 11 IQR 7 - 21	Mediana 8 IQR 5 - 12	Mediana 17 IQR 10 - 30	<0,001
Dias Livres do Uso de Antimicrobianos (AFD)	Mediana 6 IQR 1 - 14	Mediana 7 IQR 3 - 15	Mediana 4 IQR 0 - 12	<0,001
DOT/LOT	Mediana 1,6 IQR 1 - 2	Mediana 1,2 IQR 1 – 1,723	Mediana 1,857 IQR 1,429 – 2,336	<0,001
Antimicrobianos do Grupo Acesso	Mediana 0 IQR 0 - 9	Mediana 9 IQR 0 - 2	Mediana 5 IQR 0 - 14	<0,001
Antimicrobianos do Grupo Vigilância	Mediana 13 IQR 7 - 25	Mediana 9 IQR 4 - 13	Mediana 22 IQR 12 – 37,5	<0,001
Antimicrobianos do Grupo Reserva	Mediana 0 IQR 0 - 0	Mediana 0 IQR 0 - 0	Mediana 0 IQR 0 - 8	<0,001

Figura 8. Boxplots dos dias de terapia (DOT), duração da terapia (LOT) de antimicrobianos, razão DOT/LOT e dias livres de antimicrobianos (AFD) (painel superior), e boxplots dos dias de uso de antimicrobianos segundo a classificação AWaRe da Organização Mundial da Saúde (painel inferior), entre pacientes internados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por SARS-CoV-2 no Hospital Universitário de Brasília (HUB), estratificados por gravidade clínica, 2020–2021.



Em todos os indicadores aferidos, observa-se maior exposição dos pacientes críticos a terapia antimicrobiana, com significância estatística. No Anexo 4 também está disponível análise ajustada excluindo-se os pacientes em cuidados paliativos.

A Tabela 6 apresenta o número e proporção de pacientes que receberam antimicrobianos de acordo com a classificação AWaRe da OMS, bem como a respectiva mediana de dias de uso. Os pacientes classificados como COVID-19 Crítico apresentaram proporção significativamente maior de uso e maior duração de exposição a antimicrobianos nas três categorias da classificação AWaRe.

Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo COVID-19 Crítico recebeu os antibióticos específicos incluídos entre os cinco agentes mais frequentemente prescritos, com exceção da ceftriaxona, para a qual a proporção foi elevada e semelhante entre os grupos. A comparação da média da duração da terapia antimicrobiana não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, exceto para ceftriaxona e azitromicina. A tabela completa com os resultados referentes a todos os antimicrobianos administrados encontra-se disponível no Anexo 5.

Tabela 6. Comparação da proporção e duração do uso de antimicrobianos de acordo com a classificação AWaRe e dos 5 antimicrobianos mais prescritos entre pacientes internados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por SARS-CoV-2 no Hospital Universitário de Brasília (HUB), de acordo com a gravidade clínica, 2020–2021.

	Proporção de Uso				Mediana de Tempo de Uso (em dias)			
	Coorte Geral (n=620)	COVID-19 Grave (n=297)	COVID-19 Crítico (n=323)	Estatística	Coorte Geral (n=620)	COVID-19 Grave (n=297)	COVID-19 Crítico (n=323)	Estatística
	n (%)	n (%)	n (%)	p-valor	Média (desvio-padrão)	Média (desvio-padrão)	Média (desvio-padrão)	p-valor
Grupo AWaRe								
Acesso	306 (49,3%)	87 (29,3%)	219 (67,8%)	<0,001	6.46 (11.32)	2.47 (5,57)	10.13 (13.78)	<0.001
Vigilância	570 (91,9%)	251 (84,5%)	319 (98,8%)	<0,001	20.76 (21.91)	10.73 (10,31)	29.98 (25.44)	<0.001
Reserva	149 (24,0%)	11 (3,7%)	138 (42,7%)	<0,001	3.47 (8.76)	0.475 (3,11)	6.23 (11.08)	<0.001
Meropenem	295 (47,6%)	44 (14,8%)	251 (77,7%)	<0.001	13.2 (10.80)	10.11 (7,13)	13.74 (11.25)	0.066
Ceftriaxona	358 (57,7%)	171 (57,6%)	187 (57,9%)	0.936	6.05 (3.23)	6.66 (3.30)	5.50 (3.07)	0.001
Vancomicina (sistêmica)	182 (29,4%)	29 (9,8%)	153 (47,4%)	<0.001	10.76 (9.25)	10.96 (8.16)	10.72 (9.47)	0.639
Piperacilina-tazobactam	253 (40,8%)	70 (23,6%)	183 (56,7%)	<0.001	7.39 (4.56)	7.65 (3.28)	7.28 (4.96)	0.096
Azitromicina	291 (46,9%)	120 (40,4%)	171 (52,9%)	0.002	5.01 (2.32)	4.75 (2.44)	5.19 (2.21)	0.023

*Valor de p referente à comparação entre os grupos COVID-19 grave e COVID-19 crítica. Teste do Qui-quadrado para comparação de proporções e teste de Mann–Whitney para comparação de mediana

As densidades de consumo de antimicrobianos por 1.000 pacientes-dia foram calculados para a Coorte Geral e estratificados por gravidade clínica. Para a Coorte Geral, os Dias de Terapia (DOT) foram de 1.225,3, a Duração da Terapia (LOT) foi de 638,5, os Dias Livres de Antimicrobianos (AFD) corresponderam a 372,5, e a razão DOT/LOT foi de 1,92.

Quando estratificados por gravidade da doença, os pacientes do grupo COVID-19 Grave apresentaram menor exposição a antimicrobianos, com DOT de 690,7 e LOT de 478,7 por 1.000 pacientes-dia, em comparação com os pacientes do grupo COVID-19 Crítica, que demonstraram valores substancialmente mais elevados: DOT 1.539,9 e LOT 732,5. A densidade de dias livres de antimicrobianos (AFD) apresentou associação inversa com a gravidade da doença, reduzindo-se de 538,1 no grupo Grave para 275,1 no grupo Crítico.

Em relação à classificação AWaRe da Organização Mundial da Saúde, o consumo de antibióticos do grupo Acesso foi de 240,3 por 1.000 pacientes-dia na Coorte Geral, sendo menor entre pacientes com COVID-19 Grave (118,9 por 1.000 pacientes-dia) e maior entre aqueles com COVID-19 Crítica (311,2 por 1.000 pacientes-dia). Os antibióticos do grupo Vigilância concentraram a maior parte do consumo (770,9 por 1.000 pacientes-dia na Coorte Geral; 515,8 por 1.000 pacientes-dia no grupo COVID-19 Grave; 920,7 por 1.000 pacientes-dia no grupo COVID-19 Crítico), enquanto os antibióticos do grupo Reserva foram prescritos com menor frequência (129,1 por 1.000 pacientes-dia na Coorte Geral; 22,8 por 1.000 pacientes-dia no grupo COVID-19 Grave; 191,6 por 1.000 pacientes-dia no grupo COVID-19 Crítico).

Fatores Individuais Associados ao Uso de Antimicrobianos

Dias de Terapia (DOT)

Na primeira etapa analítica (Modelo 1), as características basais avaliadas no momento da admissão hospitalar não apresentaram associação estatisticamente significativa com os dias de terapia (DOT).

No Modelo 2, valores mais elevados de DOT estiveram significativamente associados à necessidade de ventilação mecânica (IRR 3,21; IC95% 2,68–3,84), à necessidade de terapia renal substitutiva/hemodiálise (IRR 2,81; IC95% 2,35–3,34), e ao maior grau de acometimento pulmonar à tomografia computadorizada (TC) de tórax, quando comparado à categoria de referência (0–25% de acometimento), com IRR de 1,55 (IC95% 1,15–2,10) para 25–50%, 2,33 (IC95% 1,73–3,13) para 50–75%, 2,69 (IC95% 1,91–3,79) para 75–100%, e 2,43 (IC95% 1,79–3,31) para pacientes sem TC de tórax realizada ou disponível (todos com significância estatística – $p < 0,01$). Observou-se ainda associação com maior tempo de permanência hospitalar (IRR 1,03 por dia adicional; IC95% 1,02–1,03).

No modelo multivariado ajustado, o DOT permaneceu independentemente associado apenas à ventilação mecânica (IRR 1,94; IC95% 1,70–2,22), à hemodiálise (IRR 1,51; IC95% 1,32–1,72) e ao tempo de permanência hospitalar (IRR 1,02 por dia adicional; IC95% 1,02–1,03).

Duração da Terapia (LOT)

No Modelo 1, as variáveis basais de admissão não se associaram significativamente à duração da terapia (LOT).

No Modelo 2, maior LOT esteve associada à ventilação mecânica (IRR 2,28; IC95% 1,98–2,64), à hemodiálise (IRR 2,08; IC95% 1,80–2,40), e ao maior grau de acometimento pulmonar à TC de tórax, em comparação com a categoria de referência (0–25%), com IRR de 1,26 (IC95% 0,95–1,67) para 25–50%, 1,56 (IC95% 1,19–2,04) para 50–75%, 1,92 (IC95% 1,41–2,62) para 75–100%, e 1,68 (IC95% 1,28–2,20) para pacientes sem TC realizada ou disponível. Observou-se também associação com maior tempo de permanência hospitalar (IRR 1,03 por dia adicional; IC95% 1,02–1,03).

Após ajuste multivariado completo, ventilação mecânica (IRR 1,55; IC95% 1,41–1,70), hemodiálise (IRR 1,22; IC95% 1,11–1,33) e tempo de permanência hospitalar (IRR 1,02 por dia adicional; IC95% 1,02–1,03) permaneceram independentemente associados ao aumento do LOT.

Dias Livres de Antimicrobianos (AFD)

No Modelo 1, a vacinação prévia contra COVID-19 esteve associada a número significativamente maior de dias livres de antimicrobianos (AFD) (IRR 1,32; IC95% 1,08–1,63).

No Modelo 2, a ventilação mecânica esteve associada a menor número de AFD (IRR 0,80; IC95% 0,65–0,99), enquanto maior tempo de permanência hospitalar esteve associado a aumento no número de AFD (IRR 1,03 por dia adicional; IC95% 1,02–1,03).

Na análise multivariada totalmente ajustada, a ventilação mecânica permaneceu associada a redução substancial dos dias livres de antimicrobianos (IRR 0,47; IC95% 0,40–0,55). Em contraste, maior tempo de permanência hospitalar (IRR 1,03 por dia; IC95% 1,03–1,04) e vacinação prévia contra COVID-19 (IRR 1,22; IC95% 1,03–1,44) mantiveram associação independente com maior número de dias livres de antimicrobianos, mesmo após ajuste completo.

Análise de tendências temporais

A Figura 9 apresenta os indicadores de consumo de antimicrobianos ao longo do tempo do estudo para a Coorte Geral e estratificados por gravidade clínica.

A Figura 10 ilustra as tendências temporais do consumo de antimicrobianos segundo a classificação AWaRe da OMS, abrangendo as categorias Acesso, Vigilância e Reserva.

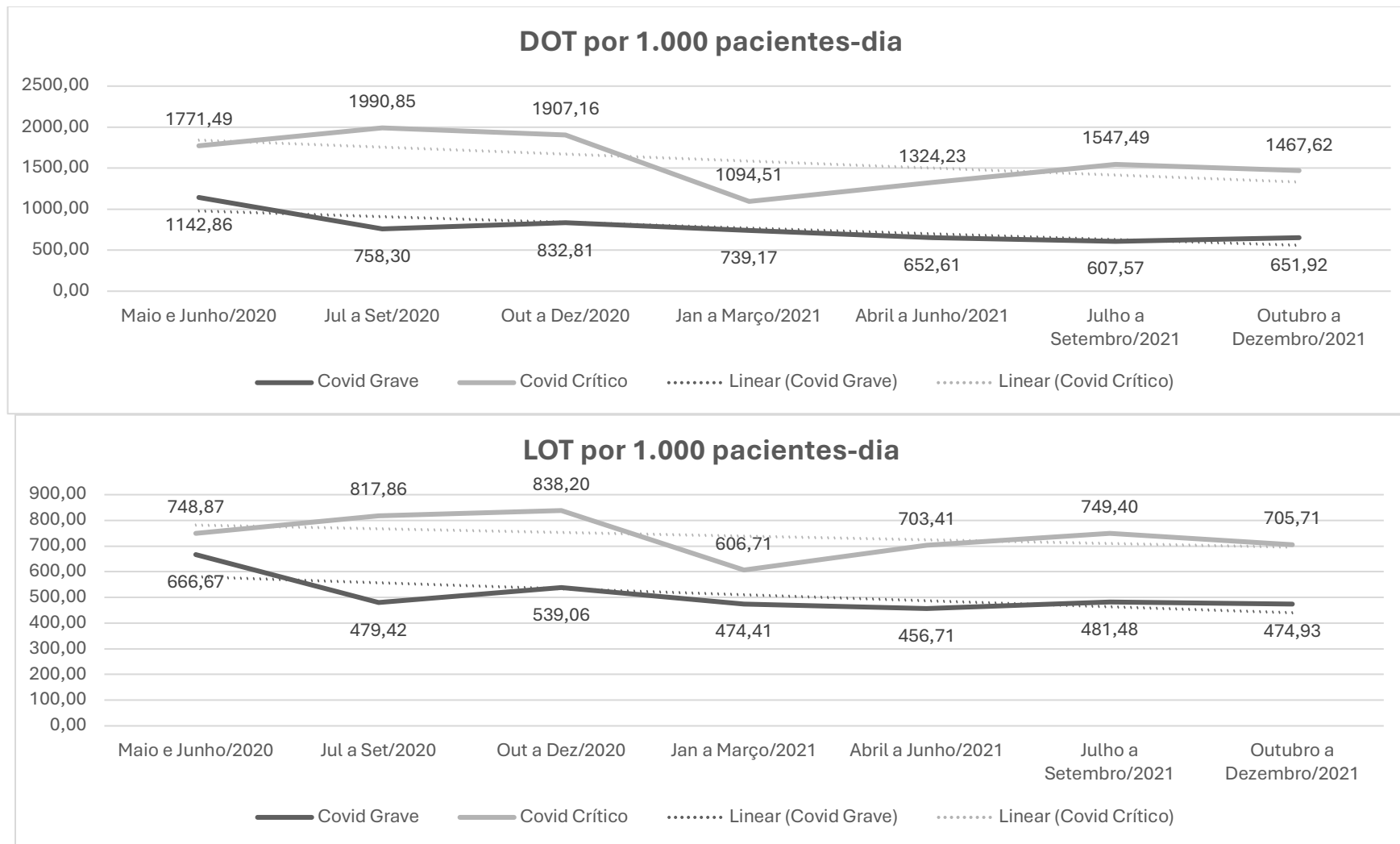


Figura 9. Tendências temporais dos indicadores de consumo de antimicrobianos para a Coorte Geral de pacientes , internados no Hospital Universitário de Brasília com SRAG por COVID-19, estratificados por gravidade clínica, 2020-2021.

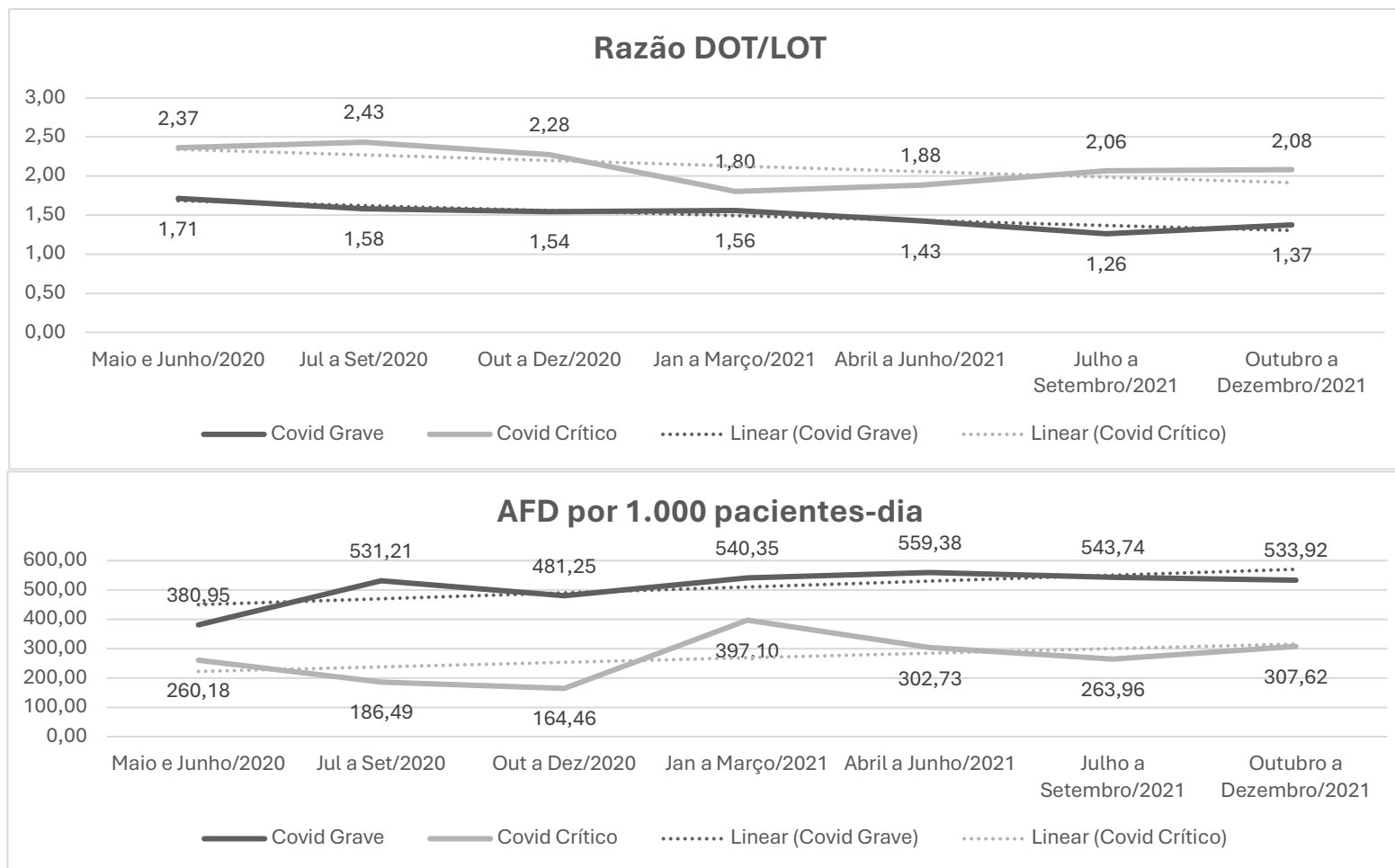


Figura 9. Tendências temporais dos indicadores de consumo de antimicrobianos para a Coorte Geral de pacientes internados no Hospital Universitário de Brasília com SRAG por COVID-19, estratificados por gravidade clínica, 2020-2021. (continuação)

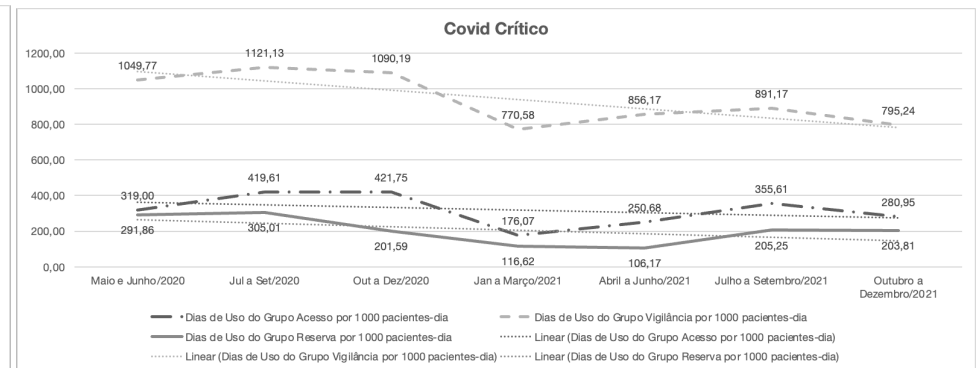
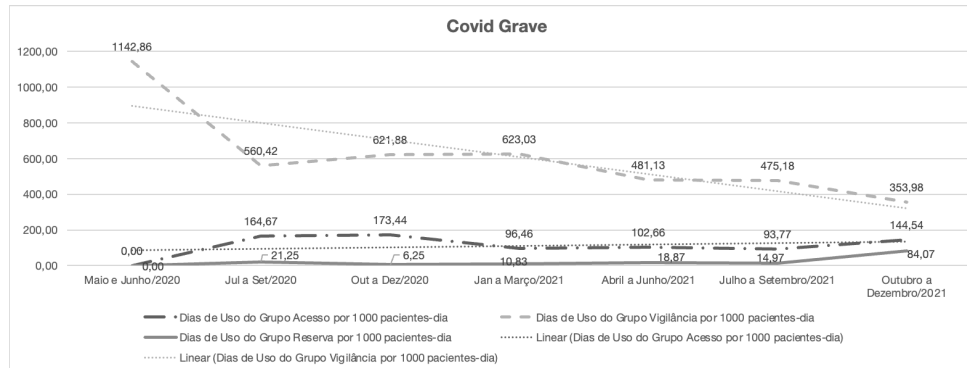
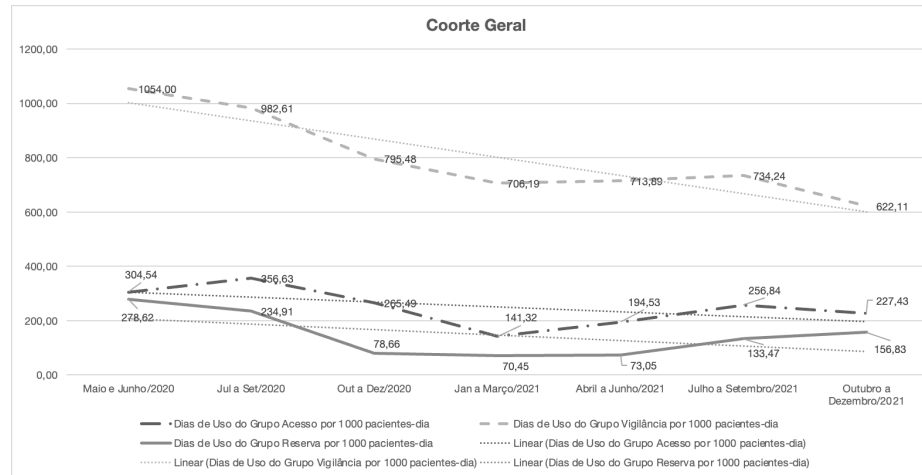


Figura 10. Tendências temporais dos indicadores de consumo de antimicrobianos segundo a classificação AWaRe da OMS para a Coorte Geral de pacientes internados no Hospital Universitário de Brasília com SRAG por COVID-19, estratificados por gravidade clínica, 2020-2021.

A Tabela 7 apresenta os resultados da análise de regressão Joinpoint que descreve as tendências temporais dos indicadores de densidade de consumo de antimicrobianos. Observou-se redução estatisticamente significativa do consumo de antimicrobianos em todos os indicadores analisados para a coorte global, acompanhada de aumento correspondente na densidade de dias livres de antimicrobianos (AFD). A redução do consumo foi mais pronunciada durante os quatro primeiros trimestres do período do estudo.

Quando estratificados por gravidade clínica, esses resultados foram predominantemente influenciados pela redução dos Dias de Terapia (DOT) observada entre pacientes do grupo COVID-19 Grave.

Na análise segundo a classificação AWaRe da Organização Mundial da Saúde (OMS), verificou-se redução expressiva no consumo de antimicrobianos do grupo Vigilância, mais evidente entre o primeiro e o quarto trimestres do período analisado. Essa redução foi estatisticamente significativa nos grupos de pacientes Graves e Críticos, embora tenha sido mais acentuada entre pacientes Graves.

Observou-se também redução significativa no consumo de antimicrobianos do grupo Reserva durante os quatro primeiros trimestres na Coorte Geral. Essa diminuição foi principalmente atribuída à redução do uso entre pacientes com COVID-19 Crítica, que constituíam seus principais consumidores.

Índice de Racionalidade

A Figura 11 ilustra a evolução temporal do Índice de Racionalidade. Observou-se variação clara ao longo dos períodos analisados, com valores mais baixos nos primeiro e segundo trimestres — representados por tonalidades vermelha e laranja — indicando maior frequência de práticas consideradas subótimas, tais como razões elevadas de DOT/LOT ou maior utilização de antimicrobianos da categoria Reserva.

A partir do terceiro trimestre, evidenciou-se melhora progressiva do indicador, com predominância de tonalidades verde-claro e verde-escuro, correspondentes a escores mais elevados de racionalidade e, portanto, mais alinhados aos critérios previamente definidos de uso apropriado de antimicrobianos.

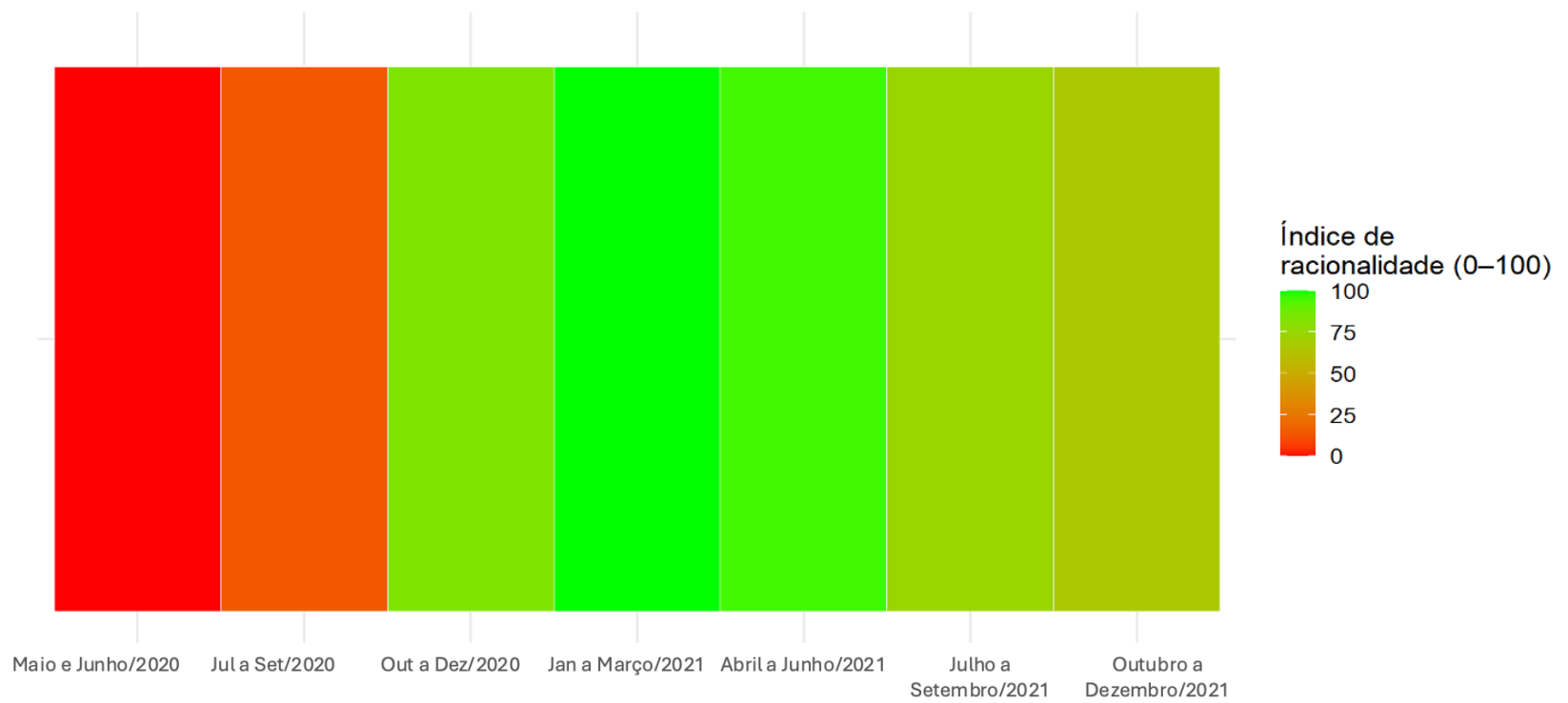
Tabela 7. Análise de regressão Joinpoint das tendências temporais dos indicadores de densidade de consumo de antimicrobianos, em pacientes internados no Hospital Universitário de Brasília com SRAG por COVID-19, estratificada por gravidade clínica e pela classificação AWaRe da OMS, 2020-2021.

Grupos	Indicadores	Variação Percentual por Trimestre (VPT)				Média da Variação Percentual dos Trimestres (MVPT)			
		Trimestres	VPT (95%)	p-valor	Tendência	Trimestres	MVPT (IC 95%)	p-valor	Tendência
Coorte geral	DOT	1 a 4	-18,9 (-33,9 a -6,6)	0,001	Redução	1 a 7	-7,1 (-12,1 a -1,8)	0,011	Redução
		4 a 7	6,2 (-7,5 a 30,2)	0,196	Estável				
	LOT	1 a 4	-9,1 (-17,4 a -3,2)	0,002	Redução	1 a 7	-3,1 (-5,6 a -0,5)	0,016	Redução
		4 a 7	3,2 (-2,6 a 13,3)	0,239	Estável				
	DOT/LOT	1 a 4	-10,7 (-15,5 a -7,3)	< 0,001	Redução	1 a 7	-4,1 (-5,6 a -2,6)	< 0,001	Redução
		4 a 7	2,8 (-0,8 a 8,7)	0,132	Estável				
	AFD/1000 pacientes-dia	1 a 4	19,9 (10,8 a 43,0)	< 0,001	Aumento	1 a 7	7,0 (1,8 a 12,6)	< 0,005	Aumento
		4 a 7	-4,4 (-20,1 a 3,2)	0,290	Estável				

COVID-19 Grave	DOT	1 a 7	-8,1 (-12,3 a -3,7)	< 0,001	Redução	1 a 7	-8,1 (-12,3 a -3,7)	< 0,001	Redução
	LOT	1 a 7	-4,1 (-10,5 a 2,9)	0,233	Estável	1 a 7	-4,1 (-10,5 a 2,9)	0,233	Estável
	DOT/LOT	1 a 7	-4,1 (-6,3 a -1,7)	< 0,001	Redução	1 a 7	-4,1 (-6,3 a -1,7)	< 0,001	Redução
	AFD/1000 pacientes-dia	1 a 7	4,4 (-1,9 a 11,4)	0,179	Estável	1 a 7	4,4 (-1,9 a 11,4)	0,179	Estável
COVID-19 Crítico	DOT	1 a 7	-4,9 (-12,4 a 3,2)	0,241	Estável	1 a 7	-4,9 (-12,4 a 3,2)	0,241	Estável
	LOT	1 a 7	-1,8 (-6,4 a 3,1)	0,468	Estável	1 a 7	-1,8 (-6,4 a 3,1)	0,468	Estável
	DOT/LOT	1 a 4	-8,9 (-23,1 a 7,8)	0,148	Estável	1 a 7	-3,1 (-7,9 a 2,0)	0,148	Estável
		4 a 7	2,9 (-12,8 a 21,9)	0,404	Estável				
	AFD/1000 pacientes-dia	1 a 7	6,6 (-9,2 a 26,4)	0,392	Estável	1 a 7	6,6 (-9,2 a 26,4)	0,392	Estável
Classificação AWaRe: Coorte geral	Acesso por 1000 pacientes-dia	1 a 4	-21,9 (-55,7 a 39,2)	0,185	Estável	1 a 7	-6,3 (-21,5 a 12,3)	0,349	Estável
		4 a 7	12,3 (-37,3 a 98,7)	0,345	Estável				
	Vigilância por 1000 pacientes-dia	1 a 4	-12,2 (-21,9 a -2,0)	0,014	Redução	1 a 7	-7,7 (-10,8 a -4,4)	< 0,001	Redução
		4 a 7	-3,1 (-13,0 a 8,8)	0,495	Estável				
	Reserva por 1000 pacientes-dia	1 a 4	-41,6 (-68,5 a -10,8)	0,007	Redução	1 a 7	-9,9 (-23,5 a 6,9)	0,201	Estável
		4 a 7	39,9 (-8,3 a 160,8)	0,108	Estável				

Classificação AWaRe: COVID-19 grave	Acesso por 1000 pacientes-dia	1 a 7	-6,7 (-27,6 a 20,8)	0,490	Estável	1 a 7	-6,7 (-27,6 a 20,8)	0,490	Estável
	Vigilância por 1000 pacientes-dia	1 a 7	-13,6 (-22,0 a -3,8)	0,005	Redução	1 a 7	-13,6 (-22,0 a -3,8)	0,005	Redução
	Reserva por 1000 pacientes-dia	1 a 7	33,2 (-24,6 a 131,9)	0,288	Estável	1 a 7	33,2 (-24,6 a 131,9)	0,288	Estável
Classificação AWaRe: COVID-19 Crítico	Acesso por 1000 pacientes-dia	1 a 7	-4,3 (-18,7 a 13,4)	0,613	Estável	1 a 7	-4,3 (-18,7 a 13,4)	0,613	Estável
	Vigilância por 1000 pacientes-dia	1 a 7	-5,3 (-10,1 a -0,1)	0,047	Redução	1 a 7	-5,3 (-10,1 a -0,1)	0,047	Redução
	Reserva por 1000 pacientes-dia	1 a 4 4 a 7	-23,9 (-46,6 a -9,9) 44,6 (-2,8 a 94,2)	0,005 0,073	Redução Estável	1 a 7	-5,7 (-15,9 a 3,0)	0,176	Estável

Figura 11. Evolução temporal do Índice de Racionalidade (RI) do uso de antimicrobianos entre pacientes hospitalizados com Síndrome Respiratória Aguda Grave por SARS-CoV-2



DISCUSSÃO

Este estudo descreve características sociodemográficas e clínicas, os desfechos da internação e o perfil de uso de antimicrobianos de uma coorte de 638 pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 em um hospital universitário federal localizado no Distrito Federal e com atendimento exclusivo pelo SUS.

Por conta da integração do hospital ao Sistema de Regulação em Saúde do Distrito Federal, foram recebidos pacientes procedentes de toda a unidade federativa. Portanto, a assistência prestada ocorreu em continuidade, haja vista que os pacientes recebidos no HUB foram atendidos, inicialmente, em unidades de pronto atendimento da Secretaria Estadual de Saúde do Distrito Federal. Além disso, em 2021, o HUB atuou como retaguarda para receber pacientes após a alta de unidades de terapia intensiva.

No fluxograma do estudo com o roteiro de recrutamento dos pacientes incluídos é possível observar que 215 pacientes (33,7%) estiveram internados no ano de 2020 e 423 (66,3%), no ano de 2021 – o que reflete a epidemiologia da COVID-19 no Distrito Federal e no Brasil, com as duas maiores “ondas” de aumento do número de casos no ano de 2021, chegando a mais de 5.000 casos diários. (8,10) A maior parte dos casos de SRAG pelo SARS-CoV-2 foi identificada e captada pela Vigilância Epidemiológica do HUB, mas foram identificados 122 casos suspeitos e não identificados - o que pode corresponder tanto à sobrecarga de atuação do setor como a casos que já haviam sido notificados anteriormente nas unidades de saúde de origem. Os motivos de exclusão da coorte refletem a epidemiologia e espectro de apresentação clínica da doença, que abrange mesmo pacientes internados pelas diversas condições de saúde.

Considerando que os objetivos deste estudo contemplam a avaliação do uso de antimicrobianos, a inclusão exclusiva de pacientes efetivamente com SRAG implica a seleção de uma população com maior probabilidade de exposição a esses medicamentos. Em contraste, pacientes com formas leves de COVID-19 ou com outras manifestações predominantemente não respiratórias, como as cardiovasculares, neurológicas ou eventos tromboembólicos tendem a apresentar menor propensão ao uso de antimicrobianos, cuja indicação, nesses casos, geralmente se restringe à presença de outra condição infecciosa concomitante.

Nas características dos pacientes, observamos que se trata de uma coorte com elevada mediana de idade – 61 anos – apesar de terem sido incluídos pacientes a partir de 19 anos. Em relação ao sexo ao nascimento, houve maior prevalência do sexo masculino em todos os grupos. Este resultado é concordante ao observado em outros estudos brasileiros (25,55,61–63), embora na coorte de Manaus a diferença entre sexos tenha sido menor (56).

Houve predomínio de pacientes da cor parda (59,4%) e preta (7,4%), e em elevada proporção dos casos (47,8%) a escolaridade não foi registrada no prontuário. Análise realizada a partir dos dados nacionais notificados no SIVEP-GRIPE no período de fevereiro a agosto de 2020, que incluiu 228.196 pacientes, identificou 35% autorreferidos como pretos e pardos e 35,4% como brancos. Este estudo identificou os pacientes pretos e pardos com maior mortalidade hospitalar em relação aos brancos (42 *versus* 37%), menor admissão em unidades de terapia intensiva (32 *versus* 36%) e maior uso de ventilação mecânica (21 *versus* 19%), especialmente fora do ambiente de UTI (17 *versus* 11%). Além disso, também identificou baixo registro da escolaridade dos pacientes, em 66% dos casos. (64) Diferentemente, em outra publicação com dados nacionais de pacientes internados de janeiro a julho de 2021, foram registrados 57,2% de pacientes brancos e 48,8% de baixo nível educacional. (61)

Houve proporção significativa de pacientes com histórico de tabagismo – sendo 6,7% tabagistas atuais e 24,9% ex-tabagistas. A informação sobre o histórico de tabagismo não estava registrada no prontuário em 33,9% dos casos. No estudo de Marcolino M.S. e colaboradores, a prevalência de tabagismo atual foi de 4,0% e tabagismo prévio, 15,1%, sendo um pouco mais elevada nos pacientes que evoluíram a óbito – 5,0 e 18,9% respectivamente. (55)

A maior parte dos pacientes não era vacinada contra COVID-19 – 487 (76,3%). A campanha vacinal brasileira iniciou em janeiro de 2021, portanto na metade do período do estudo, e a vacina foi disponibilizada progressivamente, iniciando pelos grupos de maior risco de doença grave (como os mais idosos e imunossuprimidos) e mais expostos ao risco de infecção (como os profissionais de saúde). O objetivo principal da vacina é reduzir a probabilidade de evolução para as formas graves da doença, e a ampliação da cobertura vacinal na população geral foi determinante para a redução do número de adoecimentos, número de pacientes com doença grave e número de óbitos, havendo maior impacto no sistema de saúde a partir do ano de 2022. (10) A campanha de informações falsas sobre as vacinas também atrasou a vacinação de parcela significativa da população. Mesmo entre os vacinados, a resposta protetora também depende de outros fatores como a idade e condições de imunossupressão associadas. Portanto, ainda em 2021 foram observados pacientes não vacinados em todos os grupos.

Kahn e colaboradores publicaram em 2023 estudo caso-controle do qual o HUB participou, que analisou a efetividade das vacinas contra COVID-19 na América Latina, incluindo pacientes da Argentina, Brasil, Chile e Colômbia. Todas as vacinas estudadas comprovaram efeito protetor, sendo a proteção da vacinação completa maior do que da vacinação incompleta. Foi observada redução da efetividade vacinal ajustada com o aumento da idade em especial para as vacinas de vírus inativado (Coronavac) e de vetor viral (AstraZeneca).

Também foi observada modificação dos resultados com a variante, em especial para a vacina de vírus inativado. (65)

Observa-se, portanto, na presente coorte uma elevada proporção de pacientes idosos e o uso majoritário das vacinas de vírus inativado (Coronavac) e de vetor viral (AstraZeneca), o que pode ter interferido nos achados observados. E embora tenha sido possível observar diferença estatística na proporção de pacientes com esquema vacinal completo entre os grupos Grave (13,3%) e Crítico (7,7%), a cobertura vacinal da coorte como um todo é baixa.

Apenas 9,9% dos pacientes não relataram comorbidades prévias, evidenciando elevada carga de condições crônicas na coorte analisada. O Índice de Comorbidades de Charlson foi selecionado pela ampla utilização em estudos comparadores, sendo ainda confiável, reprodutível, altamente sensível e válido.(66) O resultado médio foi de 1,66 na Coorte Geral. É possível que essa estimativa aferida esteja subestimada, considerando que não foi factível estratificar os pacientes diabéticos conforme a presença ou não de lesão em órgão-alvo (as pontuações são distintas entre os grupos). Essa limitação pode ter reduzido a sensibilidade do índice.

Não se observou diferença estatisticamente significativa no Índice de Comorbidades de Charlson entre os grupos classificados como Grave e Crítico. Esse achado sugere que, na população estudada, a carga basal de comorbidades não foi discriminatória para diferenciar graus mais avançados de gravidade intra-hospitalar. Interpretamos que as comorbidades prévias atuam principalmente como fator de risco para a progressão da infecção para formas graves da doença — em contraste com formas leves, que não foram incluídas neste estudo — mas não necessariamente como determinantes da progressão entre os estratos de gravidade já estabelecidos no contexto hospitalar.

As comorbidades mais prevalentes observadas na coorte estão de acordo com as observadas em outros estudos brasileiros (55,61,63) e internacionais. (25,28) A significativa prevalência de pacientes com doença renal crônica decorreu do fato do HUB ter aumentado a área dedicada ao atendimento destes pacientes. Vinte e dois pacientes transplantados renais internaram com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB, e 10 evoluíram a óbito, correspondendo a 45,4%. Requião-Moura L. e colaboradores também observaram elevada letalidade em pacientes transplantados renais, sendo 31,6% nos hospitalizados, 58,2% nos admitidos em Unidade de Terapia Intensiva e 75% nos que necessitaram ventilação mecânica.(67)

Em relação à evolução clínica durante a internação, é possível verificar que se trata de uma coorte de pacientes graves. O tempo médio de internação de 28,06 dias é elevado. Também a gravidade é observada na proporção de pacientes sob ventilação mecânica (47,8%), drogas vasoativas (37,9%) e hemodiálise (36,5%), e no grau de comprometimento pulmonar pela COVID-19 – 32,2% dos pacientes tinham mais de 50% do parênquima pulmonar comprometido. Sobre esses dados, consideramos que registro em prontuário do uso de drogas vasoativas pode estar subestimado, sobretudo em pacientes que foram transferidos ao HUB após alta da Unidade de Terapia Intensiva, em que a informação foi obtida do relatório de transferência.

No estudo de Marcolino, M.S. e colaboradores, a taxa de uso de ventilação mecânica foi de 32,5%, drogas vasoativas, 26,5% e hemodiálise em 12,1%. O tempo médio de internação na UTI, que foi de 8 dias (IQR 4 – 15) e a mediana de tempo total de internação é apresentado na tabela suplementar com estratificação pela idade – a maior mediana foi para os pacientes de 60 a 69 anos que evoluíram a óbito, que apresentaram 14 dias e IQR 8 - 20.(55) A coorte de Badin, R.C. e colaboradores observou taxa de uso de ventilação mecânica foi de 26,42% (76% dos que foram admitidos na UTI), mas não há descrição da proporção de uso de drogas vasoativas e hemodiálise. (56)

Sobral, M.F.F. e colaboradores fizeram uma análise do tempo de internação de pacientes inseridos no sistema nacional de notificação (SIVEP-Gripe), no período de fevereiro de 2020 a junho de 2021. O tempo médio de internação foi de 14,4 dias, e para os pacientes internados em UTI, 12,4 dias. Ao considerar o desfecho, o tempo de internação foi de $10,79 \pm 15,28$ dias para os pacientes que se recuperaram da COVID-19, versus $14,47 \pm 15,18$ dias para os pacientes que evoluíram a óbito. O tempo de internação foi inversamente proporcional à idade. A partir dos 22 dias de internação, a probabilidade de sobrevida reduziu uma média de 2,27% ao dia, e 3,27% se a internação for na UTI. Nos pacientes acima de 85 anos, por exemplo, a sobrevida no vigésimo terceiro dia foi de apenas 24%. (62)

Também uma outra análise realizada por Sodré M.M.D. e colaboradores, com dados referentes ao tempo de internação de 218 pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva referência para atendimento a pacientes portadores de COVID-19 na Bahia, foi publicada. Os autores observaram tempo médio de internação na UTI de $14,8 \pm 13,18$ dias, ao considerar o desfecho, o tempo de internação foi de $13,77 \pm 14,51$ dias para os pacientes que se recuperaram da COVID-19, versus $16,71 \pm 10,11$ dias para os pacientes que evoluíram a óbito. Pacientes com internação em UTI por mais de 11,5 dias tiveram maior probabilidade de óbito. (68)

Observa-se, portanto, na presente coorte, um tempo de permanência maior, particularmente nos pacientes que evoluíram com necessidade de ventilação mecânica.

A taxa de letalidade hospitalar observada foi de 29,6%. Em 61 pacientes (9,6%) dos casos o desfecho da internação foi a transferência hospitalar, e por esse motivo não foi possível obter o desfecho final da internação.

Até o momento não é bem definido um único escore ou preditor de letalidade em pacientes internados por COVID-19. De maneira geral, a idade, as comorbidades e os escores que aferem a gravidade de apresentação clínica da doença são utilizados nos diversos estudos. (69)

A coorte do HUB possui alta prevalência de características de risco para evolução para doença grave:

- Majoritariamente idosos (mediana de idade de 61 anos);
- Pretos ou pardos em 62,2%;
- Tabagismo atual em 6,7% e prévio em 24,9%;
- Não vacinados contra COVID-19 em 76,3% ou com vacinação incompleta em 13,3%;
- Portadores de comorbidades em 90,1% dos casos, principalmente hipertensão arterial sistêmica em 59,7%, diabetes melitus em 35,7%, obesidade em 25,4%, doença renal crônica em 23,8% e doença pulmonar crônica em 13,2%.
- Longo tempo médio de internação hospitalar – 28,06 dias;
- Elevada proporção de uso de ventilação mecânica (47,8%), drogas vasoativas (37,9%) e hemodiálise (36,5%).

Considerando que as características das populações estudadas variam substancialmente entre os diferentes estudos, a comparação direta das taxas de letalidade torna-se metodologicamente comprometida. A Tabela 8 traz um compilado de estudos brasileiros.

Tabela 8. Comparação com estudos brasileiros publicados com a descrição da letalidade hospitalar

Estudo	Período	Número de pacientes incluídos	Mediana de idade	Porcentagem de pacientes com comorbidades	Porcentagem dos pacientes em ventilação mecânica	Letalidade Hospitalar Observada
Coorte HUB	Março de 2020 a dezembro de 2021	638	61 anos	90,1%	47,8%	29,6%
<i>Brazilian COVID-19 registry</i> (55)	Março a setembro de 2020	2054	70 anos	56,8%	32,5%	22,0%
Coorte Manaus (56)	Março de 2020 a julho de 2021	530	58,74 (média)	64,91%	26,42%	23,58%
Coorte Bahia (68)	Abril de 2020 a Julho de 2021	218	64,37 (média)	Total não reportado	35,8%	35,3%
Dados Nacionais (70)	Fevereiro a agosto de 2020	254.288	60 (média)	84%	23%	38%
Dados Nacionais (61)	Janeiro a Julho de 2021	468.223	53	Total não reportado	24,8%	37,5%

Uso de antimicrobianos

O estudo descreve que 94,4% dos pacientes fizeram uso de antimicrobianos, resultado compatível com o observado por Kahn S. e colaboradores para países de baixa renda. (71) Mesmo considerando a diferença estatística entre os pacientes dos grupos Grave e Crítico, que receberam antibióticos respectivamente em 88,7% e 99,4%, ainda assim a proporção de uso é bastante elevada.

Outros estudos ao redor do mundo também demonstraram elevada proporção de uso de antibióticos (22–32), e em maior porcentagem nos pacientes mais graves ou que evoluíram a óbito (22,28,29,31,48). Outros dois estudos brasileiros também observaram resultados semelhantes, com uso de antibacterianos em 95,6 e 96% dos pacientes que evoluíram a óbito por COVID-19. (55,56) É necessário considerar que a maior parte desses dados foram gerados de internações nos anos de 2020, e alguns estudos até parte do ano de 2021.

Em 97,2% dos casos a informação completa sobre o uso de antimicrobianos estava disponível – informações não apenas quanto ao uso de antimicrobianos, mas também os esquemas específicos e dias de uso de cada medicação. Embora 87,3% dos pacientes tenham sido transferidos de outras instituições, verificou-se que, na grande maioria dos casos, os relatórios de transferência apresentavam registro completo das informações referentes ao uso prévio de antimicrobianos. As informações obtidas do período antes da internação no HUB podem ser um pouco mais imprecisas, pelo fato de terem sido obtidas dos relatórios de transferência. A insuficiência destes relatórios ocorreu nos casos em que a informação completa sobre o uso de antimicrobianos não estava disponível, em um número pequeno de casos da coorte. Já a informação do uso de antibióticos no período de internação no HUB foi obtida diretamente da prescrição médica eletrônica, o que confere grande confiabilidade.

Em relação ao número de antibióticos utilizados, chama a atenção o número significativo de pacientes que fez uso de 5 ou mais antibióticos ao longo da internação – 31,5%. Ao analisar os grupos, percebe-se maior o número de antibióticos utilizados no estrato de pacientes Críticos.

O estudo de Ramzan K. e colaboradores descreve que do total, 36,62% dos pacientes receberam apenas 1 antibiótico, mas observa modificação da proporção ao longo do tempo – na primeira onda da COVID-19 apenas 18,1% dos pacientes receberam um único antibiótico, aumentando para 63% na última “onda” estudada no Paquistão. (32) De modo semelhante, Blais e colaboradores descreveram uso de monoterapia em 45,5% dos casos na primeira “onda”, com aumento para 66,6% na última “onda”. (48) Contudo, nenhum dos estudos apresentou estratificação dos dados segundo a gravidade clínica dos pacientes, o que limita a comparabilidade direta com os achados do presente trabalho.

Análise dos Indicadores DOT, LOT, DOT/LOT e AFD

Observou-se diferença estatisticamente significativa em todos os indicadores de uso de antimicrobianos entre os grupos Grave e Crítico ($p < 0,001$). Pacientes classificados como Críticos apresentaram maior intensidade e duração da terapia antimicrobiana, com mediana de DOT de 30 dias (IQR 16–62) versus 10 dias (IQR 6–17) no grupo Grave, bem como maior LOT (17 vs. 8 dias). Consequentemente, os dias livres de antimicrobianos (AFD) foram substancialmente menores no grupo Crítico (mediana 4 vs. 7 dias). O índice DOT/LOT também foi superior entre os pacientes Críticos (1,857 vs. 1,2), sugerindo maior sobreposição ou uso concomitante de múltiplos antimicrobianos.

Ao avaliar a exposição a antibióticos individuais, os pacientes do grupo COVID-19 Crítico receberam praticamente todos os agentes com maior frequência do que aqueles do grupo COVID-19 Grave, com exceção da ceftriaxona, que foi prescrita a 57,6% e 57,9% dos pacientes dos grupos Grave e Crítico, respectivamente. A duração média do uso de antibióticos específicos foi, de

modo geral, comparável entre os grupos, exceto para ceftriaxona e azitromicina, cuja duração do tratamento foi menor entre os pacientes críticos, possivelmente refletindo escalonamento terapêutico. A elevada proporção de uso de ceftriaxona e azitromicina pode ser atribuída ao diagnóstico clínico de infecção pulmonar bacteriana concomitante, uma vez que esse esquema é recomendado para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade em sua forma grave.

Ao comparar esses achados com a literatura disponível, observam-se resultados semelhantes, particularmente no que se refere à elevada proporção de uso de beta-lactâmicos e azitromicina. (23,26–28,47,48,56) Entretanto foram identificadas variações regionais nas práticas prescritivas – no Reino Unido e Colômbia foi descrita maior proporção de uso de ampicilina-sulbactam e amoxicilina-clavulanato, ao invés da ceftriaxona. (25,29) O estudo de Valladales-Restrepo L. na Colômbia reporta uso de carbapenêmicos em 1,5% dos pacientes da emergência, aumentando para 2,2% dos pacientes hospitalizados e 33,9% dos pacientes críticos, o que contrasta com os 77,7% de uso entre pacientes Críticos da presente coorte. (29)

Análise por categoria AWaRe

No presente estudo, observou-se uso expressivo de antimicrobianos nas três categorias da classificação AWaRe da Organização Mundial da Saúde (OMS). A categoria Vigilância (Watch) foi predominante, sendo prescrita a 91,9% dos pacientes. Antimicrobianos do grupo Reserva — considerados agentes de última linha terapêutica — foram administrados a 24,0% dos pacientes da Coorte Geral.

Estudos que estratificaram o uso de antibióticos segundo a classificação AWaRe da OMS têm demonstrado ampla variabilidade entre diferentes contextos assistenciais, com predomínio geral das categorias Acesso e Vigilância, maior utilização dos grupos Vigilância e Reserva entre pacientes com doença mais grave e padrões marcadamente distintos em cenários de países de baixa e média renda, como o Paquistão, onde os antibióticos do grupo Vigilância foram utilizados de forma desproporcionalmente mais frequente. (25,29,32)

A coorte ISARIC descreveu uso de antibióticos do grupo Acesso em 50,6%, grupo Vigilância em 48,7% e grupo Reserva em 0,7%. (25) Blais e colaboradores descreveram resultado parecido em Hong Kong, com uso de antibióticos do grupo Acesso em 47,8%, grupo Vigilância em 49,5% e grupo Reserva em 1,8%, e descrevem maior número de dias de uso de antibióticos dos grupos Vigilância e Reserva nos pacientes com infecção mais grave de forma consistente ao longo do tempo (48). Já o estudo de Ramzam K. e colaboradores, do Paquistão, descreve uso de antibióticos do grupo Acesso em 2,3%, grupo Vigilância em 93,4% e grupo Reserva em 4,3%.(32)

O estudo de Valladales-Restrepo e colaboradores, na Colômbia, descreve as porcentagens de uso de antibióticos pela classificação AWaRe também estratificados pela gravidade clínica – pacientes da emergência, hospitalizados e com internação crítica na UTI. Antibióticos do grupo Acesso foram utilizados respectivamente em 72,2, 76,2 e 67,7% dos pacientes desses grupos, antibióticos do grupo Vigilância, respectivamente em 81, 77,8 e 93,2% e antibióticos do Grupo Reserva respectivamente em 0,4, 1,2 e 10%. (29)

É particularmente relevante a elevada proporção de uso de antibióticos da categoria Reserva na presente Coorte, especialmente entre os pacientes Críticos, nos quais 42,7% receberam esses agentes, em comparação com 3,7% no grupo Grave. Além da maior frequência de prescrição, verificou-se incremento substancial no tempo médio de exposição, que aumentou de 0,475 dias (DP: 3,11) para 6,23 dias (DP: 11,08), respectivamente.

Análise por densidade de consumo

A densidade de DOT (por 1000 pacientes-dia) da coorte em geral foi de 1225,3. Entre os grupos, o valor aumentou progressivamente de 690,7 no grupo de pacientes Graves para 1539,9 no grupo de pacientes Críticos. O estudo de Kim, C., com dados dos Estados Unidos, obteve o resultado de 763 DOT por 1000 pacientes-dia em pacientes não-críticos e 903 DOT por 1000 pacientes-dia em pacientes críticos. Nessa coorte, o tempo médio de permanência hospitalar foi

de 8,3 dias (IQR 7,0) e a letalidade hospitalar de 12,3%, indicando perfil de menor gravidade em relação à coorte do presente trabalho. (47) Já no estudo de Blais J.E., conduzido em Hong Kong, o DOT foi de 550,5 por 1000 pacientes-dia. Os dados são estratificados pelas “ondas” da COVID-19 e não pela gravidade clínica dos pacientes, e a letalidade dos pacientes da coorte foi de 11,4%. (48)

A densidade de LOT por 1000 pacientes-dia da coorte em geral foi de 638,5. Entre os grupos, o valor aumentou progressivamente de 478,7 no grupo de pacientes Graves para 732,5 no grupo de pacientes Críticos. A mediana de dias de uso de antimicrobianos foi de 11 dias (IQR 7 – 21) e média foi de 17,17 dias. No trabalho de Kim C. e colaboradores, o LOT por 1000 pacientes-dia foi de 524, com variação de 490 nos pacientes não críticos para 568 nos pacientes críticos, e o LOT médio foi de 6,24 (IQR 5,0). (47) No trabalho de Blais e colaboradores, a mediana do LOT foi de 8,0 dias (IQR 4 – 11) – o trabalho não descreve o LOT por 1000 pacientes-dia. (48) Comparando estes resultados, infere-se que a maior gravidade clínica e duração em dias da internação dos pacientes da presente coorte pode estar relacionada à maior duração média da terapia antimicrobiana em dias.

A fração DOT/LOT da coorte em geral foi de 1,92, indicando o uso frequente de terapias antimicrobianas combinadas. O esquema empírico para pneumonia bacteriana comunitária envolve o uso de um antibiótico beta lactâmico associado a um macrolídeo, e esta combinação foi a inicialmente utilizada pela maior parte dos pacientes. Porém, mais uma vez, o valor aumentou progressivamente de 1,2 no grupo de pacientes Graves para 1,8 no grupo de pacientes Críticos. Este resultado é compatível com o aumento descrito do número diferentes de antibióticos usados em cada grupo, como descrito anteriormente. O estudo de Oladunni A e colaboradores, com dados da Nigéria, descreveu mediana de DOT/LOT 1,2, com resultados bem próximos nos grupos de COVID-19 leve, moderado e grave, variando de 1,2 a 1,4. (30)

Por fim, o resultado da densidade de dias livres de antimicrobianos (AFD) por 1000 pacientes-dia. Novamente, mesmo considerando o aumento expressivo do

tempo de internação dos pacientes mais graves, o AFD foi menor nesses pacientes. O resultado da coorte em geral foi de 372,5, e o valor diminuiu de 538,1 no grupo de pacientes Graves para 275,1 no grupo de pacientes Críticos. Em média os pacientes da presente coorte permaneceram 10,02 dias internados e sem antibióticos, com mediana de 6 dias (IQR 1 – 14). O estudo de Hong Kong descreve uma mediana de 2 dias (IQR 0 – 7), com decréscimo ao longo do tempo. (48)

Estudo publicado por Rose A.N. e colaboradores em fevereiro de 2021 descreveu a tendência de uso de antimicrobianos em hospitais americanos após o início da pandemia – comparando os anos de 2019 e 2020. Os resultados demonstraram que 77,3% dos pacientes internados por COVID-19 receberam antibióticos e observou o DOT de 889 por 1000 pacientes-dia, que aumentou para 932 nos pacientes admitidos em UTI e 988 nos pacientes sob ventilação mecânica. A ceftriaxona foi o antibiótico mais prescrito, para 49,1% dos pacientes, seguido da azitromicina, em 44,3%. Na comparação dos resultados dos indicadores por ano, observou-se que em 2020, nos hospitais com mais pacientes portadores de COVID-19, houve aumento do DOT de ceftriaxona, cefepime, azitromicina e doxiciclina, e redução do consumo de vancomicina, piperacilina-tazobactam e levofloxacina. A mediana de LOT dos pacientes portadores de COVID-19 foi de 6 dias (IQR 5) e a letalidade hospitalar foi de 13,6%, sendo mais elevada nos pacientes que usaram antibióticos (16,2%). (72)

Análise dos fatores individuais associados ao Consumo de antimicrobianos

Nesta população, verificou-se que o uso de antimicrobianos foi predominantemente determinado não pelas características basais dos pacientes, mas por marcadores de maior gravidade clínica e complexidade assistencial. Em particular, a necessidade de ventilação mecânica, a indicação de hemodiálise e o tempo prolongado de internação permaneceram independentemente associados ao aumento da exposição a antimicrobianos após ajuste multivariável.

Variáveis basais, como faixa etária, Índice de Comorbidades de Charlson e Índice de Massa Corporal (IMC), podem apresentar relação indireta com o uso de antimicrobianos; contudo, seus efeitos parecem ser majoritariamente mediados pela gravidade clínica, em vez de refletirem associações diretas.

Esse achado é consistente com observações descritas em outros estudos, incluindo uma coorte de pacientes oncológicos. (73) Estudo mais recente, que avaliou fatores de risco para infecções bacterianas em pacientes hospitalizados com COVID-19 na China entre 2022 e 2023, sugeriu que a presença de doenças cardiovasculares ou pulmonares crônicas, bem como a apresentação clínica como COVID-19 grave ou crítica, estiveram associadas a maior risco de infecção bacteriana. Nessa análise, características individuais como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e outras comorbidades não foram identificadas como fatores de risco estatisticamente significativos. (74)

Destaca-se que a vacinação prévia contra a COVID-19 esteve independentemente associada a maior número de dias livres de antimicrobianos, mesmo após ajuste para ventilação mecânica e tempo de internação. A vacinação está associada à redução da gravidade da doença, o que, por sua vez, diminui a necessidade de suporte ventilatório e potencialmente a exposição a antimicrobianos. O ajuste na análise multivariada, no entanto, levanta a hipótese de um benefício adicional da vacina não mediado pela gravidade clínica.

Nesse contexto, estudo recentemente publicado que investigou o potencial papel das vacinas na mitigação da resistência bacteriana ressalta os desafios metodológicos envolvidos na quantificação desses efeitos indiretos e enfatiza a necessidade de padronização na coleta de dados entre populações vacinadas. Os autores propõem o uso de indicadores individuais de consumo de antimicrobianos como possível desfecho substituto, em conjunto com a incidência de microrganismos resistentes de interesse. (75)

No caso específico da COVID-19, considerando que os antimicrobianos não atuam diretamente sobre o agente viral, a incidência de infecções bacterianas secundárias e o consumo correspondente de antimicrobianos podem constituir

desfechos secundários mais adequados para avaliar o impacto indireto da vacinação sobre a exposição a antimicrobianos.

Análise das tendências temporais

Os indicadores evidenciaram elevadas densidades de uso de antimicrobianos, seguidas por redução progressiva do consumo ao longo do período analisado. A diminuição nos dias de terapia (DOT) foi mais pronunciada nos quatro primeiros trimestres e foi predominantemente impulsionada pelos pacientes do grupo COVID-19 Grave — aqueles sem dispositivos invasivos e com menor gravidade clínica em comparação aos pacientes do grupo Crítico. Esse intervalo correspondeu a uma fase crítica da assistência aos primeiros pacientes hospitalizados, caracterizada por conhecimento ainda em consolidação sobre o manejo da doença e por restrições significativas na disponibilidade de equipamentos de proteção individual.

Na análise dos grupos de antimicrobianos segundo a classificação AWaRe da Organização Mundial da Saúde (OMS), observou-se redução expressiva no consumo de antibióticos da categoria Vigilância — principal grupo de agentes prescritos na maioria das séries de casos descritas na literatura — mais evidente nos quatro primeiros trimestres do período estudado. Outro achado relevante foi a redução do consumo de antimicrobianos do grupo Reserva entre os pacientes com COVID-19 Crítica, igualmente concentrada nessa fase inicial.

O estudo de Blais JE e colaboradores fez a análise do DOT ao longo das 5 “ondas” de COVID-19 em Hong Kong e descreveu 246 DOT/1000 pacientes dia nas ondas 1 e 2 comparado a 661,2 DOT/1000 na onda 5. Contudo, o estudo não apresentou análise estratificada dos indicadores segundo a gravidade clínica dos pacientes, o que limita a interpretação acerca de como os padrões de uso de antimicrobianos variaram entre os diferentes estratos clínicos. (48)

No estudo de Kim e colaboradores, com a análise de dados dos Estados Unidos, há descrição de redução da porcentagem de pacientes que fez uso de

antibióticos ao longo do tempo – 71,1% dos pacientes de 2020, 61,5% em 2021 e 62,1% em 2022. Também foram observadas reduções nas medianas de DOT e LOT por 1000 pacientes-dia entre os não criticamente enfermos neste mesmo período do estudo. (47)

Embora o presente estudo não permita a identificação precisa dos fatores subjacentes a esses achados, é provável que tenham sido influenciados pela progressiva aquisição de experiência clínica no manejo da COVID-19 e pelo aprimoramento das medidas institucionais e sistêmicas implementadas para o enfrentamento da crise de saúde pública.

Durante a fase inicial da pandemia — correspondente aos quatro primeiros trimestres analisados — os profissionais de saúde foram confrontados com um agente infeccioso novo, associado a manifestações clínicas graves, ampla incerteza e demandas sem precedentes sobre os sistemas de saúde.

Índice de Racionalidade

Foi observada melhora progressiva nas práticas de prescrição apropriada de antimicrobianos ao longo do tempo. Esse achado reforça a importância do monitoramento contínuo por meio de indicadores compostos capazes de integrar múltiplas dimensões do uso racional de antimicrobianos e de fornecer evidências para subsidiar ajustes estratégicos tanto na prática clínica quanto na gestão hospitalar.

A disponibilidade de tecnologias que possibilitem a obtenção desses dados em tempo real seria altamente benéfica para o fortalecimento das ações de gerenciamento de antimicrobianos.

Pontos fortes e limitações

O conjunto de dados apresentou elevado grau de completude. A utilização de uma base de dados em nível individual permitiu avaliação mais refinada dos determinantes da exposição a antimicrobianos — particularmente da gravidade clínica — com estratificação adicional segundo a classificação AWaRe da OMS. Ademais, o estudo foi conduzido em um cenário representativo ainda pouco contemplado na literatura científica: um hospital universitário federal brasileiro, localizado em país de renda média e com atendimento exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Não obstante, algumas limitações devem ser reconhecidas. Há limitação na rastreabilidade de pacientes provenientes de outros projetos de pesquisa. Antibióticos podem ter sido prescritos por indicações não respiratórias durante a mesma internação, e nem a adequação da prescrição nem a ocorrência de eventos adversos relacionados aos antimicrobianos foram avaliadas. Os dados microbiológicos não estiveram consistentemente disponíveis para toda a coorte, o que limitou a correlação entre o uso de antimicrobianos e a confirmação microbiológica.

Uma análise de prevalência pontual realizada entre pacientes hospitalizados em 2020 identificou prevalência de bacteremia de 14,9% na unidade de terapia intensiva COVID-19 e de 8,8% na enfermaria (informação disponível no Anexo 6). Contudo, os dados do sistema de informações laboratoriais referentes ao ano de 2021 não estavam disponíveis, impossibilitando a recuperação completa das informações microbiológicas para esse período.

A não avaliação da adequação do uso de antibióticos é uma limitação, porém a ausência de dados disponíveis para realizar esse tipo de avaliação, dada a natureza do estudo que utilizou dados secundários, impediu avançar nesse aspecto.

Além disso, como a maioria dos pacientes veio transferida de outras instituições e os dados de consumo de antimicrobianos foram obtidos a partir dos relatórios

de transferência, é possível que haja limitação na acurácia das informações, em comparação com os dados coletados diretamente da prescrição eletrônica, como foi realizado para o período de internação no HUB.

CONCLUSÕES

Observamos na coorte de pacientes que foi internada no Hospital Universitário de Brasília nos anos de 2020 e 2021 um perfil de pacientes com características de elevado risco para complicações desde a admissão, pela elevada idade e presença de comorbidades associadas, o que se confirma pela evolução clínica ao longo da internação, com tempo médio de permanência de 28,06 dias, uso de ventilação mecânica em 47,8%, hemodiálise 36,5% e letalidade de 29,6%.

A terapia antimicrobiana apresentou elevada prevalência, sendo prescrita a 94,4% dos pacientes. O aumento da gravidade clínica esteve consistentemente associado a maior consumo de antimicrobianos, conforme evidenciado pelos múltiplos indicadores de exposição (DOT, LOT, razão DOT/LOT e AFD).

Na classificação AWaRe da Organização Mundial da Saúde (OMS), os antibióticos da categoria Vigilância foram os mais frequentemente utilizados (91,9%), e os pacientes com COVID-19 Crítica apresentaram exposição substancial a antimicrobianos da categoria Reserva (42,7%).

O uso de antimicrobianos foi predominantemente determinado por marcadores de maior gravidade clínica e complexidade assistencial, e não pelas características basais dos pacientes. A vacinação prévia contra a COVID-19 esteve independentemente associada a maior número de dias livres de antimicrobianos, mesmo após ajuste para ventilação mecânica e tempo de internação, sugerindo um possível efeito indireto da vacinação sobre a exposição antimicrobiana.

A análise de tendência temporal demonstrou redução na densidade de uso de antimicrobianos, particularmente quando comparado ao período inicial da pandemia, entre os pacientes do grupo COVID-19 Grave e em relação aos antibióticos pertencentes à categoria Vigilância. Também foi observada diminuição no consumo de antimicrobianos do grupo Reserva entre os pacientes com COVID-19 Crítica. Esses padrões se refletiram em melhora progressiva do Índice de Racionalidade do uso de antimicrobianos.

Em conjunto, esses achados reforçam a importância da vigilância contínua dos indicadores de uso de antimicrobianos e da integração de estratégias de gerenciamento que incorporem tanto determinantes temporais quanto fatores individuais dos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):622-637.
2. Ministério da Saúde (BR). Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) – incluindo dados da COVID-19 [Internet]. Available from: <https://dados.gov.br/dados/conjuntos-dados/srag-2021-e-2022> (accessed 2025 Apr 26).
3. Niquini RP, Lana RM, Pacheco AG, Cruz OG, Coelho FC, Carvalho LM, et al. Description and comparison of demographic characteristics and comorbidities in SARI from COVID-19, SARI from influenza, and the Brazilian general population. *Cad Saude Publica*. 2020;36(7).
4. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Sep 7;347. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974637/> (accessed 2025 Apr 26).
5. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. 2025. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed 2026 Feb 16).
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8): 727-733
7. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico Especial – Doença pelo Coronavírus (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19> (accessed 2025 Apr 26).
8. Governo do Distrito Federal. A COVID-19 no Distrito Federal [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ipe.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/02/Relatorio-A-COVID-19-no-Distrito-Federal.pdf> (accessed 2025 Apr 26).
9. Secretaria de Saúde do Distrito Federal; Subsecretaria de Vigilância à Saúde. Monitoramento da Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave no Distrito Federal até a Semana Epidemiológica 10 de 2022 [Internet]. Brasília; 2022 Mar. Available from: <https://www.saude.df.gov.br/gripe-1> (accessed 2025 Apr 25).
10. Freitas C, Barcellos C, Mefano I. Covid-19 Fiocruz Observatory—an analysis of the evolution of the pandemic from February 2020 to April 2022. *Cien Saude Colet*. 2023;28(10):2845-2855.
11. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. Geneva; 2025 Nov. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/B09540> (accessed 2026 Feb 19).
12. Ministério da Saúde (BR). Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19 [Internet]. 1st ed. 2020. Available from: www.saude.gov.br (accessed 2025 Apr 26).
13. Wang C, Liu B, Zhang S, Huang N, Zhao T, Lu Q Bin, et al. Differences in incidence and fatality of COVID-19 by SARS-CoV-2 Omicron variant

- versus Delta variant in relation to vaccine coverage: a world-wide review. *J Med Virol*. 2023 Jan 1;95(1):e28118
14. Buttia C, Llanaj E, Raeisi-Dehkordi H, Kastrati L, Amiri M, Meçani R, et al. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review. *Eur J Epidemiol*. 2023;38:355-372.
 15. Bhimraj A, et al. IDSA Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [Internet]. 2025. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (accessed 2026 Feb 19).
 16. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2024. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (accessed 2025 Apr 26).
 17. Wolfisberg S, Gregoriano C, Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;59:54-65.
 18. Wei S, Wang L, Lin L, Liu X. Predictive values of procalcitonin for coinfections in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 2023;20.
 19. Mason CY, Kanitkar T, Richardson CJ, Lanzman M, Stone Z, Mahungu T, et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2021 May 1;76(5):1323-1331.
 20. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 May 2; 71(9):2459-2468.
 21. Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, Loeb M, Ng Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020 (46) 854–887
 22. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
 23. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021 May 18;72(10).
 24. Karaba SM, Jones G, Helsel T, Smith LL, Avery R, Dzintars K, et al. Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 patients: a multicenter study. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jan 1;8(1).
 25. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2021 Aug 1;2(8):e354-e365.
 26. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results

- from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp.* 2020 Nov 1;220(8):480-494.
27. Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(2):102-110.
 28. Schons MJ, Caliebe A, Spinner CD, Classen AY, Pilgram L, Ruethrich MM, et al. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort. *Infection.* 2022; 50(1):151-160.
 29. Valladales-Restrepo LF, Delgado-Araujo AC, Echeverri-Martínez LF, Sánchez-Ríos V, Machado-Alba JE. Use of systemic antibiotics in patients with COVID-19 in Colombia: a cross-sectional study. *Antibiotics (Basel).* 2023 Feb 1;12(2).
 30. Oladunni AA, Busayo SOA, Adebisi YA, Bamidele RF, Bary AD, Afolabi OE, et al. Antimicrobial prescribing practices and factors associated with antimicrobial prescribing in hospitalized COVID-19 patients in Oyo state: a retrospective study. *PLOS Glob Public Health.* 2024 Nov 13;4(11).
 31. Chanapal A, Cheng HY, Lambert H, Cong W. Antibiotic prescribing and bacterial infection in COVID-19 inpatients in Southeast Asia: a systematic review and meta-analysis. *JAC Antimicrob Resist.* 2024 Jun 1;6(3).
 32. Ramzan K, Shafiq S, Raees I, Mustafa ZU, Salman M, Khan AH, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalized with COVID-19 during the first five waves of the pandemic in Pakistan; findings and implications. *Antibiotics (Basel).* 2022 Jun 1;11(6).
 33. Stevens MP, Doll M, Pryor R, Godbout E, Cooper K, Bearman G. Impact of COVID-19 on traditional healthcare-associated infection prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41:946-947.
 34. ANVISA (BR). Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2020: orientações para serviços de saúde—medidas de prevenção e controle durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 [Internet]. 2024 Jun. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/seguranca-do-paciente/NOTATECNICA05_202024.06.2020Paraosite.pdf (accessed 2025 May 3).
 35. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med.* 2020 Aug 25;9(9).
 36. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control.* 2021 Sep; 49(9):1170-1173.
 37. Markovskaya Y, Gavioli EM, Cusumano JA, Glatt AE. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): secondary bacterial infections and the impact on antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2022;2:E24.

38. Despotovic A, Milosevic B, Cirkovic A, Vujovic A, Cucanic K, Cucanic T, et al. The Impact of COVID-19 on the Profile of Hospital-Acquired Infections in Adult Intensive Care Units. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Sep 23;10(10):1146
39. Baker MA, Sands KE, Huang SS, Kleinman K, Septimus EJ, Varma N, et al. The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections. *Clin Infect Dis*. 2022; 74(10):1748-1754.
40. Secretaria de Saúde do Distrito Federal (BR). Orientações para prevenção e controle da disseminação de microrganismos multirresistentes em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 [Internet]. 2021 Aug. Available from: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/nota-tecnica-qvims-gqtes-anvisa-no-05-2021-resistencia-microbiana-na-pandemia-da-covid-19.pdf/47f0c888-ac59-2a7f-b845-505408b3e6dd?t=1683292039746> (accessed 2025 May 3).
41. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022 [Internet]. Atlanta (GA); 2022 Jun. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/117915> (accessed 2025 Apr 26).
42. Barra A, Schuck K, Mendes H, Machado A, et al. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília; 2023 Jun. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/Diretriz_GerenciamentoAntimicrobianosANVISA2023FINAL.pdf?utm_source=chatgpt.com
43. Patel TS, MCGovern OL, Mahon G, Osuka H, Boszczowski I, Munita JM, et al. Trends in inpatient antibiotic use among adults hospitalized during the coronavirus disease 2019 pandemic in Argentina, Brazil, and Chile, 2018-2021. *Clin Infect Dis*. 2023 Jul 1;77:S4-S11.
44. Massarine NCM, de Souza GHdeA, Nunes IB, Salomé TM, Barbosa MdosS, Faccin I, et al. How Did COVID-19 Impact the Antimicrobial Consumption and Bacterial Resistance Profiles in Brazil? *Antibiotics (Basel)*. 2023 Sep 1;12(9).
45. Rocha VdeFD, da Silva EN, Azevedo J, Ribeiro MT, Reis MG, Barros TF, et al. The impact of COVID-19 on microbiological profile and antibiotic consumption in ICU: a retrospective study in an infectious disease hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2024 Jan 1;28(1).
46. Freire MP, de Assis DB, Tavares BdeM, Brito VOC, Marinho I, Lapchik M, et al. Impact of COVID-19 on healthcare-associated infections: antimicrobial consumption does not follow antimicrobial resistance. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023 Jan 1;78.
47. Kim C, Wolford H, Baggs J, Reddy S, Hicks LA, Neuhauser MM, et al. Antibiotic Use Among Hospitalized Patients With COVID-19 in the United States, March 2020-June 2022. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Nov 1;10(11):OFAD553
48. Blais JE, Zhang W, Lin Y, Chui CSL, Cheng VCC, Cowling BJ, et al. Antibiotic use in hospitalized patients with COVID-19: a population-based study in Hong Kong. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023 Nov 7;3(1):e177

49. World Health Organization. GLASS guide for national surveillance systems to monitor antimicrobial consumption in hospitals. Geneva; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000421>
50. Telles JP, Yamada CH, Dario TM, Miranda AN, Pacheco A, Tuon FF. Impact of an antimicrobial stewardship program in a COVID-19 reference hospital according to the AWaRe classification. *Am J Infect Control*. 2022 Oct 1;50(10):1182-1184.
51. Comitê de Operações de Emergência do HUB-UnB. Plano de Contingência do Hospital Universitário de Brasília para Enfrentamento da COVID-19. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-centro-oeste/hub-unb/links/documentos-do-site/plano-de-contingencia-versao-7.pdf>
52. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance [Internet]. 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (accessed 2025 May 23).
53. Ministério da Saúde (BR). Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/antimicrobianos/plano-nacional-antimicrobianos-pan-br-14fev19-isbn.pdf>
54. Zyoud SH. The state of current research on COVID-19 and antibiotic use: global implications for antimicrobial resistance. *J Health Popul Nutr*. 2023 Dec 1;42(1): 141.
55. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. 2021 Jun 1;107:300-310.
56. Badin RC, Amorim RLOde, Aguilá A, Manaças LRA. Clinical and pharmacological factors associated with mortality in patients with COVID-19 in a high complexity hospital in Manaus: a retrospective study. *PLoS One*. 2023 Feb 1;18(2) :e0281346
57. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 Oct 20;335(7624):806-808. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39335.541782.AD> (accessed 2025 Apr 26).
58. Tacconelli E, Cataldo MA, Paul M, Leibovici L, Kluytmans J, Schröder W, et al. STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/2/e010134>
59. World Health Organization. WHO Global Clinical Platform for the Clinical Characterization of COVID-19: Statistical Analysis Plan. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-Analytic-plan-2021.1>
60. Ministério da Saúde (BR). Guia de Vigilância em Saúde. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de->

61. Guimarães RA, Pinheiro RS, Paula HdaSCde, Araújo LAde, Gonçalves IAdeJ, Pedroso CF, et al. Mortality Risk Factors for Coronavirus Infection in Hospitalized Adults in Brazil: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 1;19(21).
62. Sobral MFF, Roazzi A, da Penha Sobral AIG, de Oliveira BRB, Duarte GB, da Silva JF, et al. A retrospective cohort study of 238,000 COVID-19 hospitalizations and deaths in Brazil. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
63. Socolovitch RL, Fumis RRL, Tomazini BM, Pastore L, Galas FRBG, de Azevedo LCP, et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: a cohort study. *PLoS One*. 2020 Dec 3;15(12).
64. Peres IT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Dantas LF, Antunes BBP, et al. Sociodemographic factors associated with COVID-19 in-hospital mortality in Brazil. *Public Health*. 2021 Mar 1;192:15-20.
65. Kahn R, Janusz CB, Castro MC, da Rocha Matos A, Domingues C, Ponmattam J, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines in Latin America, 2021: a multicenter regional case-control study. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Apr 1;20.
66. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91:8-35.
67. Requião-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, de Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16.
68. D’Carmo Sodré MM, dos Santos UR, Povoas HP, Guzmán JL, Junqueira C, Trindade TO, et al. Relationship between clinical-epidemiological parameters and outcomes of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: a report from a Brazilian hospital. *Front Public Health*. 2023 Sep 22;11.
69. Lucijanić M, Živković NP, Režić T, Durlen I, Stojić J, Jurin I, et al. The performance of the WHO COVID-19 severity classification, COVID-GRAM, VACO Index, 4C Mortality, and CURB-65 prognostic scores in hospitalized COVID-19 patients: data on 4014 patients from a tertiary center registry. *Croat Med J*. 2023 Feb 1;64(1):13-20.
70. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 1;9(4):407-418.
71. Khan S, Hasan S, Aldeyab. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(5):749-772.
72. Rose AN, Baggs J, Wolford H, Neuhauser MM, Srinivasan A, Gundlapalli AV, et al. Trends in Antibiotic Use in United States Hospitals during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jun 1;8(6).
73. Maki K, Steiger S, Cohen N. Bacterial infections and antibiotic utilization varies by coronavirus disease 19 (COVID-19) severity in hospitalized

- cancer patients: analysis from the first phase of the pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(3):413-419.
74. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Risk factors, outcomes, and epidemiological and etiological study of hospitalized COVID-19 patients with bacterial co-infection and secondary infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2024;43(3):577-58.
75. Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, Wang M, Woolhouse M. Vaccination to Reduce Antimicrobial Resistance Burden - Data Gaps and Future Research. *Clin Infect Dis.* 2023;77:S597-S607.

ANEXOS

Anexo 1 – Ficha de Coleta de Dados

Identificador:

Data da Primeira Internação Hospitalar:

Data da Internação no HUB:

Nome completo:

Data de Nascimento:

Número do prontuário no HUB:

Data do PCR positivo:

Sexo ao nascimento:

Idade (no momento da internação):

Escolaridade (Fundamental incompleto / Fundamental completo / Médio completo / Superior completo / Sem informação):

Raça / Cor da pele (Branca / Preta / Parda / Amarela / Indígena):

Possui alguma comorbidade (sim/não)?

DPOC:

Asma:

Doença Pulmonar Crônica:

Insuficiência Cardíaca:

Arritmia cardíaca:

IAM prévio:

Outra doença coronariana:

Doença vascular periférica:

Diabetes:

Hipertensão Arterial Sistêmica:

Hipercolesterolemia:

Doença cerebrovascular:

AVC prévio com sequela:

Doença renal crônica:

Leucemia:

Linfoma:

Tumor sólido localizado:

Tumor sólico com metástase:

Obesidade (cabeçalho da evolução médica):

Psoríase:

HIV:

Imunossupressão não HIV:

Transplantado:

Doença hepática leve:

Doença hepática moderada a grave:

Doença ulcerosa péptica prévia:

Etilismo:

Doença reumatológica:

Doença psiquiátrica:

Demência diagnosticada:

Paraplegia:

Outras doenças neurológicas:
Outras comorbidades não listadas:
Índice de Comorbidades de Charlson:

Tabagismo (Tabagismo atual / Ex-tabagista / Nunca fumou / sem informação):

Gestação:
Reinfecção:

Vacina contra COVID-19:
Esquema vacinal utilizado:
Variante identificada:
Classificação final da situação vacinal (Vacinação completa / vacinação incompleta / não vacinado):

Data do início dos sintomas:

COVID-19 hospitalar (hospitalar definitivo / possível / comunitário)?

Altura:
Peso:
IMC (aferido na internação):

Grau de comprometimento à TC de tórax (até 25%, 25-50%, 50 – 75%, >75%, não quantificado, não fez TC de tórax):

Classificação do episódio COVID-19 (grave ou crítico):
Classificação final pormenorizada (categorias 4 a 10):
Desfecho da internação (Alta domiciliar / Transferência / Óbito):
Data do desfecho:
Tempo de internação em dias:
Cuidados paliativos (sim ou não):

Ventilação mecânica (sim ou não):
Hemodiálise (sim ou não)
DVA (sim ou não):

Usou antibióticos na Internação (sim ou não):
Informação completa da antibioticoterapia (sim ou não):

Dias de uso de ceftriaxona:
Dias de uso de azitromicina:
Dias de uso de piperacilina-tazobactam:
Dias de uso de meropenem:
Dias de uso de Amicacina:
Dias de uso de Polimixina B:

Dias de uso de Vancomicina:
Dias de uso de Anfotericina B:
Dias de uso de Sulfametoxazol-trimetoprim:
Dias de uso de Gentamicina
Dias de uso de Ampicilina-sulbactam:
Dias de uso de Ertapenem:
Dias de uso de Cefepime:
Dias de uso de Tigeciclina:
Dias de uso de Ciprofloxacina:
Dias de uso de Fluconazol:
Dias de uso de Linezolida:
Dias de uso de Ampicilina:
Dias de uso de Imipenem:
Dias de uso de Levofloxacina:
Dias de uso de Micafungina:
Dias de uso de Vancomicina oral:
Dias de uso de Metronidazol oral:
Dias de uso de Metronidazol EV:
Dias de uso de Amoxicilina-clavulanato:
Dias de uso de Daptomicina:
Dias de uso de Voriconazol:
Dias de uso de Clindamicina:
Dias de uso de Oxacilina:

Número de Antibióticos usados:

DOT (soma de dias de uso de cada antimicrobiano):
LOT (soma de dias de internação sob antibioticoterapia):
Razão DOT/LOT:
AFD (soma de dias de internação sem antibioticoterapia):
Soma de dias de uso dos antibióticos do grupo Acesso:
Soma de dias de uso dos antibióticos do grupo Vigilância:
Soma de dias de uso dos antibióticos do grupo Reserva:

Anexo 2 – Número de doses e esquemas vacinais aplicados nos pacientes internados com SRAG pelo SARS-CoV-2 no HUB nos anos de 2020 e 2021

Esquema Vacinal	Número de pacientes	% entre os vacinados (n=151)	% entre os pacientes da coorte (n=638)
1 dose Coronavac	15	9,9%	2,4%
1 dose Coronavac menos de 15 dias antes do início dos sintomas	5	3,3%	0,8%
1 dose AstraZeneca	46	30,5%	7,2%
1 dose AstraZeneca menos de 15 dias antes do início dos sintomas	5	3,3%	0,8%
1 dose Pfizer	5	3,3%	0,8%
1 dose Pfizer menos de 15 dias antes do início dos sintomas	2	1,3%	0,3%
2 doses Coronavac	45	29,8%	7,1%
2 Doses Coronavac (2a dose menos de 15 dias antes do início dos sintomas)	2	1,3%	0,3%
2 doses AstraZeneca	21	13,9%	3,3%
2 doses AstraZeneca (2a dose menos de 15 dias antes do início dos sintomas)	4	2,6%	0,6%
2 doses de Pfizer (2a dose menos de 15 dias antes do início dos sintomas)	1	0,7%	0,2%

Anexo 3 – Número de antibióticos utilizados por paciente

	Total (n=620)	COVID-19 Grave (n=297)	COVID-19 Crítico (n=323)	p
Número de antibióticos utilizados ao longo da internação				<0,001
1	97 (15,2%)	80 (26,9%)	17 (5,3%)	
2	134 (21,0%)	102 (34,3%)	32 (9,9%)	
3	93 (14,6%)	43 (14,5%)	50 (15,5%)	
4	65 (10,2%)	24 (8,1%)	41 (12,7%)	
5 ou mais	195 (30,6%)	14 (4,7%)	181 (56,0%)	

*Apenas pacientes com informação completa da antibioticoterapia

* Qui-Quadrado de Pearson

Anexo 4 – Resultados dos indicadores de uso de antimicrobianos excluindo os pacientes sob cuidados paliativos

Variável	Coorte Geral n=596** Mediana (IQR)	COVID-19 Grave n=297** Mediana (IQR)	COVID-19 Crítico n=299** Mediana (IQR)	p-value**
Dias de Terapia (DOT)	17 (10 – 40)	10 (6 – 17)	34 (18 – 65)	p<0.001
Duração da Terapia (LOT)	11 (7 – 21)	8 (5 – 12)	18 (10 – 31)	p<0.001
Razão DOT/LOT	1.6 (1 – 2)	1.2 (1 – 1.)	1.9 (1.4 – 2.4)	p<0.001
Dias livres de antibiótico (AFD)	6 (1 – 14)	7 (3 – 15)	4 (0 – 12)	p<0.001

*Apenas pacientes com informação completa da antibioticoterapia

** Teste U de Mann-Whitney

Anexo 5. Tabela completa com a proporção e duração do uso de antimicrobianos específicos

	Proporção de Uso				Duração média de Uso (em dias)			
	Coorte Geral (n=620)	COVID-19 Grave (n=297)	COVID-19 Crítico (n=323)	Estatística	Coorte Geral (n=620)	COVID-19 Grave (n=297)	COVID-19 Crítico (n=323)	Estatística
Antimicrobiano	n (%)	n (%)	n (%)	p-valor	Média (Desvio-padrão)	Média (Desvio-padrão)	Média (Desvio-padrão)	p-valor
Grupo Acesso	306 (49.3%)	87 (29.3%)	219 (67.8%)	<0.001	6.46 (11.32)	2.47 (5.57)	10.13 (13.78)	<0.001
Grupo Vigilância	570 (91.9%)	251 (84.5%)	319 (98.8%)	<0.001	20.76 (21.91)	10.73 (10.31)	29.98 (25.44)	<0.001
Grupo Reserva	149 (24.0%)	11 (3.7%)	138 (42.7%)	<0.001	3.47 (8.76)	0.475 (3.11)	6.23 (11.08)	<0.001
Meropenem	295 (47.6%)	44 (14.8%)	251 (77.7%)	<0.001	13.2 (10.80)	10.11 (7.13)	13.74 (11.25)	0.066
Ceftriaxona	358 (57.7%)	171 (57.6%)	187 (57.9%)	0.936	6.05 (3.23)	6.66 (3.30)	5.50 (3.07)	0.001
Vancomicina (sistêmica)	182 (29.4%)	29 (9.8%)	153 (47.4%)	<0.001	10.76 (9.25)	10.96 (8.16)	10.72 (9.47)	0.639
Piperacilina-tazobactam	253 (40.8%)	70 (23.6%)	183 (56.7%)	<0.001	7.39 (4.56)	7.65 (3.28)	7.28 (4.96)	0.096
Azitromicina	291 (46.9%)	120 (40.4%)	171 (52.9%)	0.002	5.01 (2.32)	4.75 (2.44)	5.19 (2.21)	0.023
Amicacina	150 (24.2%)	5 (1.7%)	145 (44.9%)	<0.001	9.58 (8.08)	7.8 (8.81)	9.64 (8.08)	0.367
Polimixina B	130 (21.0%)	4 (1.3%)	126 (39.0%)	<0.001	10.48 (7.81)	15.5 (14.05)	10.32 (7.58)	0.441
Ampicilina-sulbactam	128 (20.6%)	44 (14.8%)	84 (26.0%)	0.001	6.27 (3.80)	6.68 (4.05)	6.05 (3.67)	0.442
Gentamicina	72 (11.6%)	7 (2.4%)	65 (20.1%)	<0.001	9.08 (5.56)	9.42 (3.82)	9.04 (5.74)	0.489
Ertapenem	50 (8.1%)	1 (0.3%)	49 (15.2%)	<0.001	11.14 (8.60)	3	11.30 (8.61)	0.2
Sulfametoxazol-trimetoprim	41 (6.6%)	9 (3.0%)	32 (9.9%)	0.001	13.17 (13.03)	16 (10.12)	12.37 (13.77)	0.242
Micafungina	46 (7.4%)	2 (0.7%)	44 (13.6%)	<0.001	11.26 (12.01)	11.5 (3.53)	11.25 (12.28)	0.558
Tigeciclina	52 (8.4%)	3 (1.0%)	49 (15.2%)	<0.001	9.92 (6.67)	13 (1.73)	9.73 (6.82)	0.155

Levofloxacina	63 (10.2%)	19 (6.4%)	44 (13.6%)	0.003	7.68 (6.86)	5.42 (3.45)	8.65 (7.73)	0.145
Fluconazol	39 (6.3%)	6 (2.0%)	33 (10.2%)	<0.001	7.17 (5.82)	6.5 (4.88)	7.30 (6.03)	0.805
Ciprofloxacina	35 (5.6%)	5 (1.7%)	30 (9.3%)	<0.001	7.11 (4.67)	6.8 (1.78)	7.16 (5.01)	0.766
Vancomicina (oral)	23 (3.7%)	1 (0.3%)	22 (6.8%)	<0.001	9.52 (5.40)	2	9.86 (5.26)	N/A
Cefepime	26 (4.2%)	6 (2.0%)	20 (6.2%)	0.010	7.96 (10.04)	6.5 (3.01)	8.4 (11.37)	0.573
Metronidazol (oral)	24 (3.9%)	7 (2.4%)	17 (5.3%)	0.061	7.04 (3.56)	7.71 (2.92)	6.76 (3.84)	0.455
Clindamicina	23 (3.7%)	11 (3.7%)	12 (3.7%)	0.994	6.65 (4.91)	5.27 (3.63)	7.91 (5.71)	0.211
Oxacilina	12 (1.9%)	4 (1.3%)	8 (2.5%)	0.308	12.75 (9.92)	9 (7.34)	14.62 (10.94)	0.57
Metronidazol (sistêmico)	17 (2.7%)	5 (1.7%)	12 (3.7%)	0.122	8.7 (4.13)	8.4 (2.5)	8.83 (4.74)	0.851
Daptomicina	13 (2.1%)	2 (0.7%)	11 (3.4%)	0.018	11 (9.16)	6.5 (3.53)	11.81 (9.73)	0.641
Linezolida	20 (3.2%)	5 (1.7%)	15 (4.6%)	0.037	6.7 (3.77)	5.4 (3.64)	7.13 (3.83)	0.388
Anfotericina B	12 (1.9%)	1 (0.3%)	11 (3.4%)	0.006	7.58 (4.79)	8	7.54 (5.02)	0.667
Amoxicilina-clavulanato	22 (3.5%)	16 (5.4%)	6 (1.6%)	0.018	3.45 (2.26)	3.5 (2.39)	3.33 (2.06)	0.914
Voriconazol	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0.297	47	47	0	N/A
Ampicilina	5 (0.8%)	0	5 (1.5%)	0.031	8.8 (4.86)	-	8.8 (4.86)	N/A
Imipenem	4 (0.6%)	0	4 (1.2%)	0.054	5.75 (6.60)	-	5.75 (6.60)	N/A

Anexo 6. Análise de Ponto de Prevalência do uso de antimicrobianos nas Unidades COVID-19 do Hospital Universitário de Brasília, 2020.

Ano: 2020	Enfermaria COVID-19 (n=34)	Unidade de Terapia Intensiva COVID-19 (n=47)
Uso de antimicrobianos	14 (41,1%)	43 (91,4%)
Monoterapia	6 (42,8%)	9 (20,9%)
Infecção relacionada à assistência à saúde em tratamento	7 (20,5%)	20 (46,5%)
Foco infeccioso documentado em prontuário (entre pacientes em uso de antibióticos)	Pulmonar (11 – 78%) Sepses sem foco definido (3 – 21,4%)	Pulmonar (33 – 76,7%) Sepses sem foco definido (8 – 18,6%) Trato urinário (1 – 2,3%) Infecção de cateter venoso central (1 – 2,3%)
Antibióticos mais prescritos	Azitromicina (27%) e Ceftriaxona (18%) 9 antibióticos diferentes prescritos	Meropenem (22,5%) e Polimixina B (12,6%) 15 antibióticos diferentes prescritos
Hemocultura coletada	8 (23,5%)	41 (87,2%)
Hemoculturas positivas (excluídos contaminantes)	3 (8,8%)	7 (14,9%)

Metodologia de prevalência pontual: avaliação transversal de todos os pacientes internados no hospital ou em unidade específica, com foco no uso de antimicrobianos.

Referência: *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022;26(Supl 2):102431. doi:10.1016/j.bjid.2022.102431.

Anexo 7 – Comprovação do aceite de artigo científico para publicação

Your ASHE Submission (MS ASHE-D-25-00382R1)

De: em@editorialmanager.com

Para: valeriapaes@yahoo.com.br

Data: segunda-feira, 29 de dezembro de 2025 às 10:45 BRT

Ref.: Ms. No. ASHE-D-25-00382R1

Antibiotic Use in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome due to SARS-CoV-2 in a Brazilian University Hospital (2020–2021)
Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology

Dear MRS PAES LIMA,

Thank you for submitting the final version of your manuscript entitled "Antibiotic Use in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome due to SARS-CoV-2 in a Brazilian University Hospital (2020–2021)" which is acceptable for publication in Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology. It was accepted on 12/29/2025

Visual Abstracts: Authors of Original Research Articles, Reviews, Concise Communications, and Research Briefs are invited to submit a Visual Abstract for their article to be shared on the journal's social media account. Templates and resources for creating a visual abstract are available here:

<https://www.cambridge.org/core/journals/antimicrobial-stewardship-and-healthcare-epidemiology/information/visual-abstracts>. Please send your visual abstract as PowerPoint file to the journal editorial office (ashe.managingeditor@shea-online.org) within two weeks of the article's acceptance. The Associate Editor will review the Visual Abstract and provide feedback and suggestions, as needed. The journal office will post the approved version on social media when the article publishes. Authors are also encouraged to post their visual abstracts on their own social media channels. The corresponding author will serve as the single point of contact. Note that Visual Abstracts are not peer reviewed.

Your accepted manuscript will now be sent to Cambridge. Further information will follow regarding your publishing agreement.

Sincerely,

Gonzalo Bearman, MD
Editor-in-Chief

Comments from the Editors and Reviewers:

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ashe/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Anexo 8 – Aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da UnB

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Impacto da Pandemia pelo SARS-CoV2 nos Indicadores de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas a Assistência a Saúde no Hospital Universitário de Brasília

Pesquisador: Valéria Paes Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32964820.5.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Bom dia!

Data do Envio: 05/06/2025

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.675.912

Apresentação da Notificação:

O projeto em questão foi aprovado por este Comitê como estudo observacional, retrospectivo e prospectivo. O escopo da pesquisa visa avaliar os impactos da pandemia de COVID-19 sobre a ocorrência, prevenção e controle das infecções nosocomiais, com foco nos pacientes internados no HUB entre 2019 e 2021. O projeto se mostrou alinhado às necessidades institucionais e à realidade epidemiológica do período pandêmico, tendo relevância científica e aplicabilidade prática no aprimoramento das estratégias de controle de infecção hospitalar. A proposta metodológica foi considerada eticamente aceitável, com riscos mínimos e estratégias adequadas de mitigação, conforme já avaliado nos pareceres anteriores (nº 4.108.394 e 4.112.192).

O relatório parcial submetido à análise permite acompanhar a execução da pesquisa e

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1915

E-mail: cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 7.675.912

compreender as adequações metodológicas empreendidas diante das alterações no cenário hospitalar durante a pandemia, sem prejuízo à integridade científica do estudo.

Objetivo da Notificação:

O objetivo central da pesquisa permanece o de descrever a evolução dos indicadores de controle e prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) no contexto hospitalar, especificamente no HUB, durante a pandemia de COVID-19. Entre os indicadores inicialmente definidos estão: o consumo de antimicrobianos, a incidência de infecções por micro-organismos multirresistentes, os dados microbiológicos por sítio anatômico, o uso de álcool em gel e o perfil microbiológico dos pacientes atendidos.

O relatório parcial esclarece que, em virtude da reorganização hospitalar durante o período pandêmico, que impediu a distinção clara entre unidades COVID e não-COVID, houve readequação do objetivo operacional da pesquisa, com foco nos pacientes com SRAG (síndrome respiratória aguda grave) causada por SARS-CoV2. A análise permanece alinhada aos objetivos aprovados, mantendo sua relevância institucional e científica, ao buscar compreender o impacto da pandemia nos indicadores de uso racional de antimicrobianos e nos desfechos clínicos dos pacientes internados no hospital.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo segue caracterizado como de risco mínimo, conforme estabelecido pela Resolução CNS nº 510/2016. O relatório parcial confirma que os dados analisados foram extraídos exclusivamente de prontuários eletrônicos e bases institucionais, com anonimização e sem qualquer intervenção direta sobre os pacientes. Os principais riscos identificados permanecem relacionados à possível quebra de sigilo e confidencialidade, os quais foram adequadamente mitigados mediante anonimização e restrição de acesso aos dados sensíveis. Não foram relatados incidentes ou eventos adversos relacionados aos participantes ou aos pesquisadores. Os benefícios são indiretos, com ênfase na contribuição para a produção de conhecimento sobre o uso de antimicrobianos e o manejo clínico durante a pandemia, além de potencial impacto nas políticas de prevenção e controle de IRAS. O estudo reforça a importância da análise de dados clínicos para subsidiar ações institucionais baseadas em evidências e qualificar o cuidado em saúde, especialmente em contextos de crise sanitária.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

O relatório parcial é detalhado e demonstra execução rigorosa, compatível com os objetivos inicialmente propostos e com os ajustes éticos previamente aprovados. A pesquisadora relatou

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1915 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 7.675.912

com clareza as dificuldades enfrentadas e especialmente a impossibilidade de manter unidades exclusivas para COVID-19 durante todo o período e justificou adequadamente a alteração metodológica para análise dos pacientes com SRAG por SARS-CoV2 em setores diversos do hospital. A apresentação dos dados é robusta, com tabelas epidemiológicas bem organizadas, estratificações por gravidade clínica e indicadores quantitativos sobre internações, comorbidades e uso de antimicrobianos. A adoção de parâmetros internacionais como a classificação AWaRe (OMS) para análise do uso de antibióticos indica alinhamento metodológico com diretrizes de vigilância mundial. O estudo contribui para a literatura sobre resistência antimicrobiana e infecção hospitalar em tempos de pandemia, reforçando a qualidade e o mérito da pesquisa. Não há qualquer indício de inconformidade ética ou metodológica que justifique recomendação corretiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto segue cumprindo os requisitos documentais previstos nas resoluções do Conselho Nacional de Saúde. Na fase de aprovação, a pesquisadora apresentou a documentação completa, incluindo carta de anuência da instituição, folha de rosto da Plataforma Brasil, cronograma, declaração dos pesquisadores e justificativa aceita para dispensa de TCLE, considerando o uso de dados institucionais secundários, sem intervenção direta. A planilha orçamentária, ausente à época, foi substituída por termo de isenção de ônus, já aceito pelo colegiado. No relatório parcial não há novas pendências documentais. A coleta de dados foi finalizada em dezembro de 2021, e os dados permanecem sob controle institucional. A pesquisadora informou que a divulgação de resultados junto à comunidade hospitalar ocorrerá oportunamente. Recomenda-se que essa devolutiva seja registrada no relatório final. Considerando os princípios da transparência e do retorno ético da pesquisa à coletividade, essa etapa será importante para a conclusão do protocolo.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, manifesto-me favoravelmente à aprovação do relatório parcial, salvo melhor juízo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após apreciação na reunião dia 25/06/2025 do colegiado CEP/FM o projeto foi aprovado.OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos inciso II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1915 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 7.675.912

apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	RelatorioParcial_ValeriaPaes_CEP2025.pdf	05/06/2025 09:18:49	Valéria Paes Lima	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 29 de Junho de 2025

Assinado por:
Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1915

E-mail: cepfm@unb.br