



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MILEYDE PONTE PORTELA

**ESTUDO FARMACOECONÔMICO DE UM PROGRAMA DE
GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO E AS CONSEQUÊNCIAS DA
PANDEMIA DE COVID-19**

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- P877e Portela, Mileyde Ponte.
Estudo Farmacoeconômico de um Programa de Gerenciamento Antimicrobiano e as consequências da
pandemia de COVID-19 / Mileyde Ponte Portela. – 2024.
68 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2024.
Orientação: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles.
Coorientação: Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira.
1. Gestão de Antimicrobianos. 2. COVID-19. 3. Anti-Infeciosos. 4. Custos e Análise de Custo. I.
Título.

CDD 615

MILEYDE PONTE PORTELA

**ESTUDO FARMACOECONÔMICO DE UM PROGRAMA DE
GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO E AS CONSEQUÊNCIAS DA
PANDEMIA DE COVID-19**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Aprovada em: 18/12/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Marta Maria de França Fonteles (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profª. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Bruna Cristina Cardoso Martins
Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar (ISGH)

Dr. Henry Pablo Lopes Campos e Reis
Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)

Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues
Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)

Dra. Kilvia Helane Cardoso Mesquita
Universidade Federal do Ceará (UFC) - Campus Sobral

FORTALEZA

2024

Aos meus afilhados, que me inspiram,
Júlia e Rafael.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Ceará, responsável por toda minha formação acadêmica, onde conheci diferentes genialidades e estabeleci trocas que levarei por toda minha trajetória.

À Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles e Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira, pela orientação empática, dando oportunidade para que trabalhos de base prática cheguem até a academia e tenham sua relevância reconhecida.

À Dra. Bruna Cristina Cardoso Martins e Dr. Henry Pablo Lopes Campos e Reis, os quais tive a honra de aprender com eles parte da bagagem profissional que carrego hoje, que me abriram tantas portas e que se tornaram amigos para vida.

Ao Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues e Dra. Kilvia Helane Cardoso Mesquita, nomes de grande impacto e muito bem recomendados para esse trabalho, pelo tempo dedicado e apoio neste trabalho.

Ao Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar, em especial, à minha segunda casa por quase dez anos, o Hospital Geral Doutor Waldemar de Alcântara, pela minha formação profissional, liberdade na minha atuação e torcida para que meu caminho fosse pleno.

À minha eterna gestora e amiga, Juliana Imaculada Teixeira Barros Costa, pela compreensão em cada ajuste de escala e muito mais pelo sentimento de vitória compartilhado em cada passo meu dado.

À minha família, meus pais e irmãs, pelo suporte. Em especial à minha irmã Milena Pontes Portela Beserra, por me inspirar e acolher, por ser sempre minha base.

Ao meu marido Adalberto Braga Araújo Filho, por toda motivação empregada e me olhar sempre com admiração neste processo.

Aos meus muitos amigos, por acreditarem mais em mim do que eu mesma, por me direcionarem quando precisei e por me energizarem sempre.

“O conhecimento nos faz responsáveis”

Che Guevara

RESUMO

Os antimicrobianos têm amplo uso no ambiente hospitalar e o uso racional pode trazer benefícios relacionados ao custo e a resistência da terapia antimicrobiana, que já se trata de uma ameaça global. O Programa de Gerenciamento Antimicrobiano (PGA) se destaca como estratégia para esta problemática. A pandemia do coronavírus 2019 (COVID-19), sem diretrizes conhecidas no início do enfrentamento, enfatizou a necessidade de medidas para uso racional de antimicrobianos. Estudos farmacoeconômicos podem ser uma ferramenta para a otimização de recursos na escolha terapêutica. Este estudo avaliou um PGA em um hospital, através de indicadores de processo e de resultados do início ao término da implantação. E ainda, analisou a influência farmacoeconômica da pandemia do COVID-19 no consumo de antimicrobianos. O estudo foi dividido em duas etapas, sendo a primeira a análise de indicadores e estudo farmacoeconômico do PGA e a segunda o estudo farmacoeconômico da influência do COVID-19 nos custos hospitalares. Na etapa de análise dos indicadores do PGA foi realizado um estudo exploratório, descritivo e quantitativo, trazendo a intervenção proposta baseada na auditoria prospectiva da terapia antimicrobiana, revelando seus dados em forma de indicadores monitorados. Os dados coletados foram referentes a 30 meses, entre julho/2019 e dezembro/2021 e foram utilizados para avaliação farmacoeconômica das recomendações propostas através da aplicação da análise do tipo custo-minimização. Dentre os resultados, no PGA, foram acompanhados 2993 pacientes, com cobertura do total de leitos ao final do estudo. Uma aceitação média de 97% (n= 5870) das estratégias realizadas com uma repercussão financeira no custo direto minimizado de 32% (n= R\$ 68.407,21) do custo previsto com antimicrobianos. Quando comparado o período de início e conclusão da implantação, revelou-se uma taxa de 17,2% (n= R\$ 353.220,61) de economia projetada que poderia ter sido incrementada no resultado final caso o PGA já fosse uma realidade na unidade hospitalar de estudo. Na etapa do estudo farmacoeconômico da COVID-19, foi realizado um estudo observacional do tipo transversal e retrospectivo, a partir de avaliação dos relatórios de um sistema, em três períodos referentes à pandemia do COVID-19: pré pandemia, primeira e segunda onda pandêmica. O estudo avaliou a influência no custo da COVID-19 no consumo da terapia antimicrobiana, sendo realizada uma análise parcial do tipo custo utilidade. Foi revelado um aumento de 84% (n= R\$ 161.734,90) nos custos diretos com antimicrobianos injetáveis no terceiro período estudado. Quando comparado o consumo de frascos de antimicrobianos com o custo em reais, os resultados revelam que o aumento nos custos se dá por aumento de consumo dos itens e, em alguns casos, também pelo aumento do preço do item em mercado. Nossos achados demonstraram a eficácia do PGA na redução dos custos diretos com antimicrobianos por meio de estratégias multidisciplinares. No contexto da pandemia de COVID-19, houve um aumento no consumo e custo de antimicrobianos, particularmente durante o terceiro período estudado. Medidas para o uso racional de antimicrobianos se fazem necessárias e devem ser incrementadas de forma a se habilitar para o enfrentamento de tragédias humanas.

Palavras-chave: Gestão de Antimicrobianos; COVID-19; Anti-Infeciosos; Custos e Análise de Custo.

ABSTRACT

Antimicrobials are widely used in the hospital environment and rational use can bring benefits related to the cost and resistance of antimicrobial therapy, which is already a global threat. The Antimicrobial Management Program (PGA) stands out as a strategy for this problem. The coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic, without known guidelines at the beginning of the fight, emphasized the need for measures for the rational use of antimicrobials. Pharmacoeconomic studies can be a tool for optimizing resources in therapeutic choice. This study evaluated a PGA in a hospital, using process and result indicators from the beginning to the end of implementation. Furthermore, it analyzed the pharmacoeconomic influence of the COVID-19 pandemic on the consumption of antimicrobials. The study was divided into two stages, the first being the analysis of indicators and pharmacoeconomic study of the PGA and the second the pharmacoeconomic study of the influence of COVID-19 on hospital costs. In the PGA indicator analysis stage, an exploratory, descriptive and quantitative study was carried out, bringing the proposed intervention based on the prospective audit of antimicrobial therapy, revealing its data in the form of monitored indicators. The data collected referred to 30 months, between July/2019 and December/2021 and were used for pharmacoeconomic evaluation of the proposed recommendations through the application of cost-minimization analysis. Among the results, in the PGA, 2993 patients were monitored, covering the total number of beds at the end of the study. An average accessibility of 97% (n= 5,870) of the strategies carried out with a financial repercussion in the minimized direct cost of 32% (n= R\$ 68,407.21) of the expected cost of antimicrobials. When compared to the period between the beginning and completion of the implementation, a rate of 17.2% (n= R\$ 353,220.61) of projected savings was revealed, which could have been increased in the final result if the PGA was already a reality in the unit study hospital. In the pharmacoeconomic study stage of COVID-19, a cross-sectional and retrospective observational study was carried out, based on the evaluation of reports from a system, in three periods relating to the COVID-19 pandemic: pre-pandemic, first and second pandemic wave . The study evaluated the influence of the cost of COVID-19 on the consumption of antimicrobial therapy, with a partial analysis of the utility cost type. An 84% increase (n= R\$ 161,734.90) in direct costs with injectable antimicrobials was revealed in the third trained period. When comparing the consumption of antimicrobial bottles with the cost in reais, the results reveal that the increase in costs is due to the increase in consumption of the items and, in some cases, also due to the increase in the price of the item on the market. Our findings demonstrated the effectiveness of PGA in reducing direct antimicrobial costs through multidisciplinary strategies. In the context of the COVID-19 pandemic, there was an increase in the consumption and cost of antimicrobials, especially during the third period studied. Measures for the rational use of antimicrobials are taken and must be increased in order to make it possible to face human tragedies.

Keywords: Antimicrobial Stewardship; COVID-19; Anti-Infective Agents; Costs and Cost Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curva epidemiológica dos casos suspeitos e confirmados, segundo Semana Epidemiológica de início dos sintomas, Ceará, 2020 e 2021.

Figura 2 – Distribuição dos óbitos por COVID-19 segundo Semana Epidemiológica de ocorrência, Ceará, 2020 e 2021.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Indicadores estratégicos do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Quadro 2 – Classificação dos antimicrobianos em uso no período de estudo.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Taxa de cobertura de leitos pelo PGA. HGWA, julho/2019 a dezembro/2021.

Gráfico 2 - Número de pacientes acompanhados pelo Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 3 - Número de estratégias propostas no Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 4 - Principais estratégias propostas no Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 5 - Taxa de custo minimizado pelo Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 6 – Número de pacientes acompanhados no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 7 – Número de estratégias propostas no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 8 – Número de estratégias aceitas no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 9 – Taxa de aceitação das estratégias propostas no início e conclusão do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 10 – Número de estratégias propostas por paciente acompanhado no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 11 – Taxa de custo minimizado no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Gráfico 12 - Consumo de antimicrobianos, em número de frascos, no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico - parte 1.

Gráfico 13 - Consumo de antimicrobianos, em número de frascos, no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico - parte 2.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo descritivo dos indicadores do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Tabela 2: Comparação dos indicadores do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano no início e na conclusão da implantação acrescido do Teste de Mann-Whitney.

Tabela 3 – Divisão dos períodos do estudo: pré pandemia, primeira onda pandêmica e segunda onda pandêmica.

Tabela 4 - Média do consumo de antimicrobianos com IC de 95% e mediana no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico.

Tabela 5 - Correlação entre número de frascos de antimicrobianos e valor em real por antimicrobiano.

Tabela 6 – Valor médio dos antimicrobianos no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico e a diferença percentual comparando com o período pré pandêmico.

Tabela 7 - Consumo total em valor monetário da classe de medicamentos antimicrobianos no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RAM	Resistência Antimicrobiana
COVID 19	Coronavírus 2019
PGA	Programa de Gerenciamento Antimicrobiano
HGWA	Hospital Geral Doutor Waldemar de Alcântara
ALMOX	Sistema de Almoxarifado
ARS VITAE	Sistema de Prontuário Eletrônico
ATCC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária

LISTA DE SÍMBOLOS

R\$	Real
%	Porcentagem
®	Marca Registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO.....	12
1.2 PANDEMIA DE COVID 19	14
1.3 ESTUDOS FARMACOECONÔMICOS	17
2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS.....	21
3.1 OBJETIVO GERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4 LOCAL DO ESTUDO	22
5 ASPECTOS ÉTICOS	23
6 CAPÍTULO 1: INDICADORES E ESTUDO FARMACOECONÔMICO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO	24
6.1 MATERIAIS E MÉTODOS: INDICADORES E ESTUDO FARMACOECONÔMICO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO	24
6.1.1 PLANO DE ANÁLISE DE DADOS.....	27
6.2 RESULTADOS: INDICADORES E ESTUDO FARMACOECONÔMICO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO.....	28
6.3 DISCUSSÃO: INDICADORES E ESTUDO FARMACOECONÔMICO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO.....	37
7 CAPÍTULO 2: ANÁLISE DA INFLUÊNCIA FARMACOECONÔMICA DE COVID-19 NO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO.....	43
7.1 MATERIAIS E MÉTODOS: ANÁLISE DA INFLUÊNCIA FARMACOECONÔMICA DE COVID-19 NO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO	43
7.1.1 PLANO DE ANÁLISE DE DADOS.....	45
7.2 RESULTADOS: ANÁLISE DA INFLUÊNCIA FARMACOECONÔMICA DE COVID-19 NO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO	46
7.3 DISCUSSÃO: ANÁLISE DA INFLUÊNCIA FARMACOECONÔMICA DE COVID-19 NO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO	53
8 CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO

Os antimicrobianos se destacam como uma das classes de medicamentos de maior utilização no ambiente hospitalar, estima-se que em metade dos casos eles possuem falha no processo de prescrição, dispensação ou administração, levando à problemas como resistência antimicrobiana (RAM) e aumento dos custos hospitalares (NAYLOR *et al.*, 2017; NATHWANI *et al.*, 2019; RODRIGUES, ATHAYDE, DÂMASO, 2010).

O Programa de Gerenciamento Antimicrobiano (PGA) se baseia em evidências científicas para otimizar esta terapia, seja na escolha, dose ou duração do tratamento. Propõe estratégias como escalonamento/descalonamento (quando há mudança de espectro na escolha terapêutica, escalonamento quando ampliasse o espectro para bactérias mais resistentes à antimicrobianos de primeira escolha, por exemplo, e descalonamento quando é reduzido o espectro para bactérias mais sensíveis à antimicrobianos de primeira escolha, por exemplo), alteração no tempo de tratamento, otimização ou ajuste da dose ou mesmo a escolha da via a ser administrada. Por fim, o gerenciamento do impacto dessas estratégias na recuperação do paciente e nos custos hospitalares fortalecem a relevância do mesmo para a saúde pública (ASHIRU-OREDOPE *et al.*, 2016; DYAR *et al.*, 2017).

O PGA pode ter nomenclaturas, formatos e indicadores diferentes em outras realidades, o que dificulta a avaliação econômica (IBRAHIM *et al.*, 2017). Porém, convergem na ideia central de combater a resistência antimicrobiana, melhorar a clínica do paciente e economizar recursos. A formação da equipe interdisciplinar é fundamental para a implantação e sucesso do PGA (MONTRUCCHIO *et al.*, 2019).

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), é uma exigência da portaria do Ministério da Saúde, nº 2616, de 12 de maio de 1998, para que os hospitais coloquem em prática as ações de elaborar, planejar, executar, manter e avaliar o Programa de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH).

Somente profissionais da saúde com nível superior podem ser integrantes da CCIH. A CCIH deve ser composta por membros consultores e executores. Na categoria consultores, os integrantes representam e coordenam os métodos de prevenção de controle de infecção hospitalar dos serviços médicos, de enfermagem, de farmácia, de administração e laboratório de microbiologia (BRASIL, 1998).

Já os executores da CCIH realizam as ações do PCIH, como: Obedecer todas as normas estabelecidas pela ANVISA; Implantar um Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares; Criar um manual de normas e condutas que devem ser implantadas e seguidas por toda equipe hospitalar; Supervisionar as rotinas operacionais; Promover constantemente treinamento, capacitação e ações de orientação da equipe médico-hospitalar sobre prevenção e controle das infecções hospitalares; Usar adequadamente antimicrobianos, germicidas e qualquer outro produto químico; Avaliar e supervisionar as ações realizadas pelos membros executores; Divulgar para toda a instituição hospitalar as ações e normas para controle e prevenção das infecções hospitalares; Estabelecer um plano de contingência em caso de infecção detectada (BRASIL, 1998).

O PGA vem para agregar no gerenciamento de indicadores e propor medidas que subsidiem o Uso Racional de Antimicrobianos. Os membros da CCIH e do PGA podem ocupar ambas as funções, mas não necessariamente isto é uma regra (KATSIOS *et al.*, 2012; FORAL *et al.*, 2016).

As etapas de implantação do PGA devem contemplar os passos de planejamento, com levantamento de dados referentes às infecções na instituição de estudo e atualização dos protocolos e da equipe envolvida. Também é fundamental constituir uma equipe para o PGA, além dos membros assistenciais, a equipe deve contar, sempre que possível, com membros de apoio, como tecnologia da informação, laboratório, e também com membros da alta gestão, como coordenadores das unidades e diretoria (MENDELSON *et al.*, 2020).

Alguns estudos de PGA propõem metodologias baseadas em auditorias prospectivas, com manutenção da autonomia do prescritor. Realizava-se uma visita dos membros do programa na unidade, com a contribuição principal de dois profissionais, um farmacêutico e um infectologista, com o objetivo de amparar a equipe clínica nas decisões terapêuticas envolvendo antimicrobianos. Ressalta-se que o modelo de PGA nestes estudos visa medir a adesão e o desempenho da equipe assistida, e só então, em última análise, os benefícios aos pacientes envolvidos (KATSIOS *et al.*, 2012; FORAL *et al.*, 2016).

A implantação do PGA é geralmente bem aceita, entretanto a sua execução para ter êxito precisa romper diversas barreiras dentro do ambiente hospitalar, desde de sistematização de rotinas, até amadurecimento profissional dos envolvidos. Exames como a identificação de biomarcadores como a procalcitonina, adequada para uso clínico em

doenças infecciosas agudas, contribuem para vencer barreiras como as limitações da orientação clínica para início e descontinuação da terapia antimicrobiana. Ainda é importante ressaltar que as alterações fisiológicas nos doentes críticos exigem que a farmacocinética e a farmacodinâmica seja analisada para as orientações adequadas no uso da terapia antimicrobiana (MONIZ *et al.*, 2021).

O estudo de Wang *et al.* (2019) considerou metodologia analisando a correlação entre um PGA e a RAM associada à alguns antimicrobianos, com resultados positivos. Para obter dados relevantes neste assunto, o estudo considerou um período de seis anos de análises. O impacto do PGA na RAM é um parâmetro de difícil mensuração, necessitando de estudos a longo prazo (TANDAN *et al.*, 2022).

Um ponto de vista relevante foi levantado por Crespo-Rivas *et al.* (2021), quando discutiu pontos sobre a não maleficência do PGA, onde sua implantação e execução não levam a maiores internações ou aumento de mortalidade, o que permite concluir que não levam a subtratamentos de infecções.

A Secretaria da Saúde do Ceará (SESA), implantou o PGA em 2019. O Programa tem ajudado a reduzir o uso indiscriminado de antimicrobianos em toda a rede. A metodologia é recomendada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) baseada na Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde (ANVISA, 2017).

1.2 PANDEMIA DE COVID 19

Como consequência do amplo uso de antimicrobianos, temos a RAM, que é um problema mundial e deve ser combatido. O surgimento do coronavírus 2019 (COVID-19), infecção por SARS-CoV-2 que se alastrou pelo mundo em 2020, teve acompanhado a escassez de um tratamento definido e eficaz e achados radiológicos e exames confundidores entre COVID-19 e infecções bacterianas, motivando o uso de antimicrobianos (HUTTNER *et al.*, 2020; LYNCH; MAHIDA; GRAY, 2020).

Problemas quanto ao uso de antimicrobianos usados como adjuvantes no tratamento da COVID-19 foram relatados por Martin *et al.*, 2021, a saber: falta de adesão ao protocolo institucionalizado, causando maior uso de antimicrobianos restritos (de maior espectro, por exemplo); politerapia com antimicrobianos e, dificuldade em ajustes de dose e tempo de tratamento com esses fármacos. Os documentos institucionais, com embasamento em evidências, neste período de pandemia, foram importantes para

orientação dos profissionais, principalmente em hospitais com menor suporte de recursos, entre eles, humanos.

A pandemia de COVID-19 pode ser utilizada como uma abertura para discussão de medidas que contribuam para o combate à RAM (HUTTNER *et al.*, 2020; LYNCH; MAHIDA; GRAY, 2020). Por esses motivos se torna importante a implantação de um Programa de Gerenciamento Antimicrobiano (PGA).

Lucien *et al.* (2021), levantou em seu estudo pontos importantes da relação entre a infecção por COVID-19 e o uso de antimicrobianos, entre eles estavam a co-infecção bacteriana e por COVID-19 e o sinergismo entre esses patógenos, a dificuldade de testes para identificação dos patógenos na pneumonia, além da resistência antimicrobiana após a pandemia em questão. Além desse estudo, o de Spornovasilis e Kofteridis (2021), reconhece as dificuldades dos profissionais de saúde em executar as recomendações de um PGA no período pandêmico. Neste estudo os autores visualizam a saída para a pandemia, com a vacina, e reforçam que a problemática da RAM permanecerá.

O estudo de Furukawa e Graber (2021) segmenta as estratégias de um PGA de acordo com as fases do manejo da infecção de COVID-19 em pacientes internados: nas primeiras 48 horas de internação, foco no diagnóstico e agilidade na transmissão dos achados, pensando em prevenir a contaminação de outros pacientes ou profissionais; nas 48 a 96 horas de hospitalização, foco na descontinuação ou redução da terapia antimicrobiana se a infecção bacteriana for improvável; após 96 horas a partir da admissão, foco na aplicação da duração adequada do tratamento (se a coinfeção bacteriana estiver realmente presente).

Ainda no ano de 2020, foi proposto medidas que visam o uso racional de antimicrobianos quando envolvidos no tratamento com pacientes acometidos com a COVID-19. São elas: uso reservado para casos com maior gravidade; substituição para administração por via oral e redução do tempo de tratamento; questionar se os sintomas não são oriundos de outra patologia e descartar infecções em outros sítios. Se iniciado terapia antimicrobiana, se faz necessário a coleta de culturas microbiológicas para guiar e até interromper terapia proposta empiricamente, envolvendo tecnologia e diagnóstico. Deve-se questionar se os sintomas não são parte da fase hiperinflamatória, complicação cardíaca, embolia pulmonar ou sobrecarga de fluidos (HUTTNER *et al.*, 2020; MARTIN *et al.*, 2021).

Essas medidas podem ter como estratégia alguns passos aliados no uso racional de antimicrobianos, como: Diretrizes específicas para pacientes COVID-19, com uso restrito para tratamentos ainda experimentais; Revisão frequente da terapia antimicrobiana e antiviral, inclusive daqueles pacientes com teste posteriormente emitidos como SARS-COV-2 não detectado; Redução da terapia proposta endovenosa para oral; Apoio de serviços de microbiologia e exames auxiliares como procalcitonina; Apoio de serviço de abastecimento de insumos, para que a escassez de produtos, quando inevitável, tenha impacto controlado; Educação continuada quanto prevenção de infecções bacterianas (higienização de mãos, por exemplo) e Uso da tecnologia como contribuinte no repasse de informação, seja na atualização de dados ou mesmo em visitas virtuais (HUTTNER *et al.*, 2020; MARTIN *et al.*, 2021; FRANGIOTI *et al.*, 2021; SCHOUTEN *et al.*, 2021).

Foi proposto como critério para início de terapia antimicrobiana em paciente COVID-19 que o mesmo apresente choque séptico e/ou infiltrado pulmonar ou tomografia computadorizada compatível com pneumonia bacteriana. O antimicrobiano deve ser iniciado de acordo com os protocolos locais, ter tempo de tratamento estimado de cinco a sete dias e considerar descalonamento com base nas pesquisas microbiológicas de amostras coletadas do paciente (DE WAELE; DERDE; BASSETTI, 2021).

Com a complexa diferenciação das causas infecciosas e não infecciosas (inflamatórias) de deterioração respiratória durante a internação na UTI de pacientes infectados com COVID-19, se recomenda suspender a terapia antibacteriana para esses pacientes na admissão, exceto quando hemodinamicamente instáveis. Outro ponto importante quando tratando esses pacientes é que as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (PK/PD) são alteradas devido características inerentes a doença base, o COVID-19 (SCHOUTEN *et al.*, 2021).

A prevalência de RAM foi elevada em pacientes coinfetados com COVID-19 e infecções bacterianas, e foi identificado semelhanças consideráveis no perfil de bactérias em diferentes cenários hospitalares (KARIYAWASAM *et al.*, 2022).

Micheli *et al.* (2023), recentemente em seu trabalho, referiram a RAM como a próxima pandemia a ser combatida. Para isso, se faz necessário reunir esforços e metodologias que facilitem ações com foco no rastreamento e vigilância, estas, por vezes, não priorizadas no momento sobrecarregado que os sistemas de saúde vivenciaram no período pandêmico. Mais do que não avançar nesta temática, a pandemia do COVID-19 foi

retrocesso nas conquistas já alcançadas. Novos medicamentos, já são e serão necessários, mas as ações de combate à resistência antimicrobiana vão além destas descobertas.

1.3 ESTUDOS FARMACOECONÔMICOS

A utilização de conceitos e referências acerca dos estudos farmacoeconômicos envolvendo custos em saúde e ainda os benefícios das intervenções em saúde pode ter influência na destinação dos recursos, sejam eles financeiros ou humanos, na realidade de uma instituição hospitalar. Para isso, é necessário que os estudos sejam de considerável rigor metodológico (DRUMMOND, 2006; BRASIL, 2014).

Dentre os estudos farmacoeconômicos, se faz importante identificar o tipo correto de análise para cada situação. Comumente o termo análise de custo-efetividade é utilizado como um termo genérico para estudos farmacoeconômicos, porém trata-se de uma análise onde se compara terapias que podem ser medidas em escalas naturais comuns, mas que podem possuir taxa de sucessos diferentes. Esta análise não permite comparar diferentes áreas ou diferentes desfechos (WALLEY; HAYCOX, 1997).

Como uma evolução da análise de custo-efetividade, a análise custo utilidade se trata do estudo farmacoeconômico em que são considerados os custos e o foco está em mensurar as suas consequências. A intervenção proposta tem consequência nos desfechos relacionados a qualidade, não tendo uma escala natural comum, como o ganho na qualidade de vida do paciente neste período (WALLEY; HAYCOX, 1997; SECOLI *et al.*, 2005).

A análise de minimização de custos se trata do estudo farmacoeconômico em que os custos serão comparados, considera-se que as efetividades ou eficácias das alternativas em comparação são iguais, ou seja, o desfecho é o mesmo. Com desfechos equivalentes, nesta análise, somente os custos da intervenção proposta são comparados. Com esta análise não se pode avaliar programas ou terapias que levam a um resultado diferente (WALLEY; HAYCOX, 1997; SECOLI *et al.*, 2005).

Ainda dispomos da análise custo-benefício, esta é mais abrangente, mas com difícil aplicabilidade, tendo em vista que os benefícios, bem como os custos, precisam ser monetarizados. Em consequência disto, possui um viés, quase que moral, ao por exemplo poder minimizar benefícios relacionados a reabilitação de um idoso que não voltará ao mercado de trabalho em comparação a uma reabilitação de um adulto funcional para o mercado (WALLEY; HAYCOX, 1997).

Deve-se ter a ciência, se tratando da Farmacoeconomia, da possibilidade de interpretação diferente do produto dos estudos com essa temática (SECOLI *et al.*, 2005). Um estudo de revisão conduzido por Faria (2014) sobre estudos farmacoeconômicos no Brasil, revelou a escassez de pesquisas que abordem a Farmacoeconomia e seus métodos, e a limitação do tipo, onde a maioria são de custo-efetividade e ainda em quase 20% deles apresentam conflitos de interesse. Algumas análises são do tipo parcial, não considerada completa, por se tratar da análise de uma única intervenção de saúde, relatando seus custos e consequências, mas sem comparação com qualquer alternativa.

Com a alta demanda e recursos finitos, se busca cada vez mais por estratégias de otimização dos recursos envolvidos com cuidado da saúde. Seja através de novas tecnologias, educação de prescritores e usuários ou mesmo a regulamentação de preços de medicamentos (HUGHES, 2012).

No Brasil, existe um modelo de regulação econômica de medicamentos onde para precificar um produto no mercado brasileiro são necessárias avaliações econômicas, podendo ser elas análises que consideram custo de tratamentos, referenciamento externo (preços internacionais), preço diretamente proporcional à concentração do princípio ativo, e o uso de evidências científicas. Limitações envolvendo o atraso nas atualizações dessas medidas regulatórias já mostra divergências na prática de mercado (FARIAS; PINTO, 2021).

Para regular economicamente o mercado de medicamentos no Brasil foi criado a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), um órgão governamental. Este órgão atribui um limite para o preço máximo praticado dos medicamentos no comércio, monitorando as etapas envolvidas na venda e aquisição e com poder de penalizar caso identifique irregularidades (BRASIL, 2023).

A necessidade de um ajuste de preço, que garanta acesso ao usuário, sustentabilidade para o sistema de saúde e rentabilidade para o comércio de saúde, quando o medicamento já está no mercado, pode se dar por uma escassez de matéria prima, o desinteresse das indústrias na produção de medicamentos não rentáveis, ou uma tragédia como a pandemia do COVID-19. Ainda não há um mecanismo para a correção ou ajuste de preços diante de fatos novos no Brasil, resoluções como a Resolução CM-CMED N° 13, de 27 de dezembro de 2022 aborda o assunto, mas sem definições claras, sendo cada caso submetido a avaliação (FARIAS; PINTO, 2021; BRASIL, 2022).

A Farmacoeconomia pode contribuir para uma otimização na tomada de decisão pelos profissionais de saúde na escolha terapêutica, afinal, o uso racional, além dos

aspectos clínicos, também considera a melhor utilização do recurso disponível, não desperdiçando e realocando quando melhor se configura (TONIN *et al*, 2021; TROMBOLD; AWAD, 2021).

Investir em serviço farmacêutico pode contribuir com a otimização de muitos recursos nas instituições de saúde envolvendo a terapêutica empregada. Tais profissionais representam muito além dos seus salários, representam experiência e melhor desenvoltura em cenários de crise como a pandemia do COVID-19 (TONIN *et al*, 2021; TROMBOLD; AWAD, 2021)

2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

O Programa de Gerenciamento Antimicrobiano surge como uma tecnologia de suporte aos sistemas de saúde. Com foco na classe de medicamentos mais utilizada no ambiente hospitalar, os antimicrobianos, os seus resultados justificam sua implantação.

Além do benefício direto ao paciente assistido, com uma promoção de qualidade no tratamento proposto, o Programa otimiza recursos investidos em saúde e promove o uso racional de antimicrobianos. Conseqüentemente, combate a resistência antimicrobiana, problema de impacto mundial e que põe em risco o acesso a terapias pela inexistência de antimicrobianos eficazes.

O acesso ao tratamento pode também ser limitado pela escassez de recursos financeiros. Estudos farmacoeconômicos, que comparam novas condutas ou terapias com métodos antigos ou mesmo a inexistência das mesmas, podem conduzir o melhor uso do recurso disponível e promover ações que beneficiem um maior número de pacientes. Muitas vezes o recurso existe, mas falta uma diretriz para melhor utilização.

O presente trabalho pretende abordar os resultados de um Programa de Gerenciamento Antimicrobiano em hospital do nordeste do Brasil, analisar sua influência farmacoeconômica, bem como o impacto da pandemia de COVID-19 no consumo da terapia antimicrobiana.

Os resultados aqui alcançados podem fornecer subsídios para o conhecimento, de profissionais e instituições de saúde, na utilização desses fármacos, também diante do enfrentamento de tragédias, em particular da pandemia pela doença do novo coronavírus.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar um Programa de Gerenciamento Antimicrobiano em um hospital do nordeste do Brasil, incluindo a análise da avaliação farmacoeconômica, bem como a influência da pandemia de coronavírus 2019.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar as estratégias de otimização realizadas no Programa de Gerenciamento Antimicrobiano;
- Verificar a influência farmacoeconômica do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano nos custos com medicamentos em um hospital;
- Identificar os principais antimicrobianos utilizados durante a pandemia de coronavírus 2019;
- Analisar o consumo e o custo de antimicrobianos entre os anos influenciados pela pandemia de coronavírus 2019.

4 LOCAL DO ESTUDO

O local do estudo foi o Hospital Geral Doutor Waldemar de Alcântara (HGWA), localizado em Fortaleza, Ceará, Brasil. O HGWA é um hospital de nível secundário, público, acreditado nível 3 pela Organização Nacional de Acreditação e gerenciado por uma Organização Social, o Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar. Devido se tratar de uma gestão através de uma Organização Social, é válido ressaltar que a unidade tem que utilizar a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) como referência para estabelecimento de preços nos processos de compra.

A instituição possui sistemas próprios, como o sistema de almoxarifado (ALMOX®), responsável por toda movimentação de medicamentos do hospital, que é integrado com o sistema de prontuário eletrônico (ARS VITAE®), onde constam todos os medicamentos prescritos e dispensados. O hospital possui equipe multiprofissional (farmacêutico, médico assistente e infectologista, dentre outros), formulários de acompanhamento farmacoterapêutico e planilha de dados e sistemas internos que gerenciam toda a cadeia medicamentosa e que permitiu neste estudo contabilizar os dados aqui demonstrados.

O hospital possui 323 leitos ativos, sendo 37 de unidade de terapia intensiva (21 leitos para pacientes adultos e 16 leitos para pacientes pediátricos), 85 leitos de unidades clínicas de pediatria e 201 leitos de unidades clínicas adultas. Por mês, o hospital realiza 700 internações, em média.

Entre os serviços ofertados pelo HGWA, estão internações, cirurgias, consultas e exames. O perfil dos pacientes do HGWA é composto, predominantemente, por idosos, em especial nas Unidades de Cuidados Especiais, AVC Subagudo e Clínica Médica. Nas três unidades, a média de idade dos pacientes é superior a 70 anos. Entre as principais patologias estão AVC e infecções respiratórias.

A unidade conta com uma CCIH, cumprindo a exigência da portaria do Ministério da Saúde, nº 2616, de 12 de maio de 1998, em que os hospitais devem colocar em prática as ações do PCIH. O PGA corrobora com essas ações, visando o uso racional de antimicrobianos e um gerenciamento de indicadores específicos.

O HGWA possui estudo anual da microbiologia de maior prevalência relacionada as infecções notificadas no hospital, o que permite atualizar os protocolos que guiam a antibioticoterapia para as principais patologias respeitando o perfil microbiológico de cada unidade clínica.

5 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi realizada sem conflitos de interesse, com rigor científico na coleta e análise de dados e submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar, obtendo aprovação sob parecer nº 6.414.099 e CAAE 73864523.3.0000.5684.

6 CAPÍTULO 1: INDICADORES E ESTUDO FARMACOECONÔMICO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS: INDICADORES E ESTUDO FARMACOECONÔMICO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO

Estudo exploratório, descritivo e quantitativo, sobre um programa de gerenciamento, trazendo a intervenção proposta baseada na auditoria prospectiva da terapia antimicrobiana, revelando seus dados em forma de indicadores monitorados. Os dados coletados foram utilizados para a avaliação farmacoeconômica das recomendações propostas através da aplicação da análise do tipo custo-minimização.

O período representado nesta etapa vai de julho de 2019, mês de implantação do programa, até dezembro de 2021, quando o programa atingiu total cobertura de leitos no hospital de estudo. A fim de comparação estatística, o período em estudo foi dividido em dois períodos de 15 meses cada: o início da implantação do PGA, julho de 2019 a setembro de 2020 e a conclusão da implantação do PGA, outubro de 2020 a dezembro de 2021. A conclusão se refere a cobertura do PGA no total de leitos do hospital de estudo.

Contemplando a divisão de períodos proposta aqui, foi realizada uma projeção do custo direto minimizado caso o PGA tivesse cobertura no total de leitos do hospital de estudo desde o início da implantação. Para esta projeção, foi realizada a diferença do valor de custo direto minimizado no período de conclusão e no período de início de implantação do PGA.

Foram inclusos no Programa os pacientes que fizeram uso de antimicrobianos de reserva terapêutica, aqueles que possuem maior espectro de ação contra microorganismos, foram eles: Anfotericina B Lipossomal, Anidulafungina, Daptomicina, Ertapenem, Imipenem + Cilastatina, Linezolida, Meropenem, Micafungina, Piperacilina/Tazobactam, Polimixina B, Teicoplanina, Tigeciclina, Voriconazol ou Vancomicina; E/ou estratégicos, aqueles que possuem apresentação via oral disponível, foram eles: Levofloxacino, Ciprofloxacino, Fluconazol, Voriconazol, Clindamicina ou Metronidazol. Aqueles que usaram antimicrobianos por um período menor que vinte e quatro horas ou com indicação profilática foram excluídos deste estudo. A seleção de antimicrobianos aqui exposta se ateu a padronização do hospital de estudo.

Se faz importante ressaltar, que ao incluir um paciente no acompanhamento do

PGA, todos os antimicrobianos utilizados por este passam a ser monitorizados no Programa, independente de se encaixarem na categoria de reserva terapêutica ou estratégico.

Foram selecionados os indicadores de processo e de resultados considerados estratégicos no período de implantação do PGA. Eles se propõem a medir a extensão da aplicação de cuidados de saúde, neste caso definidos por referência a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde e validados de forma prática pelo hospital de estudo (BRASIL, 2017; DONABEDIAN, 2005). No Quadro 1 é possível visualizar os indicadores taxa de cobertura de leitos, número de pacientes acompanhados, taxa de adesão às estratégias, média de estratégias por paciente e taxa de custo direto minimizado, e como foram calculados neste estudo.

Quadro 1 - Indicadores estratégicos do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Indicador	Justificativa	Crítérios	Fórmula
Indicador de processo: taxa de cobertura de leitos	Taxa entre os pacientes que são acompanhados pelo PGA e o número total de leitos	Pacientes que possuem acompanhamento pela equipe do PGA elegíveis pelo uso de antimicrobianos de reserva terapêutica ¹ e/ou estratégicos ² , caso uso de antimicrobianos com menos de 24 horas ou profilático foram excluídos	Número de pacientes que foram acompanhados pelo PGA no mês x 100 / número de leitos ativos no hospital no mês.
Indicador de processo: número de pacientes acompanhados	Valor absoluto obtido pelo somatório do número de pacientes acompanhados durante o mês	Pacientes com acompanhamento pela equipe do PGA e que tiveram desfecho (óbito, alta, cura clínica infecciosa ou transferência para unidade sem programa) no mês de acompanhamento	Somatório do número de pacientes com desfecho acompanhados durante o mês
Indicador de processo: média de estratégias por paciente	Valor obtido da divisão do número de estratégias propostas pelo total absoluto de pacientes acompanhados pelo PGA no mês	Estratégias propostas e registradas durante todo o acompanhamento dos pacientes inseridos no PGA	Número de estratégias propostas por qualquer profissional no mês / Valor absoluto de pacientes acompanhados pelo PGA no

			mês
Indicador de resultado: taxa de adesão às estratégias	Relação entre o número de estratégias aceitas e o número de estratégias propostas no mês	Número de estratégias aplicadas no mês e o número de estratégias aceitas no mês	Número de estratégias aceitas no mês x 100 / número de estratégias propostas no mês
Indicador de resultado: taxa de custo direto minimizado	Relação entre o custo estimado ³ no uso do antimicrobiano e do custo realizado ⁴ após a proposição de estratégias de otimização	Custo estimado considerando número de frascos de antimicrobiano e número de dias da terapia inicialmente proposta e custo realizado após proposição de estratégias de otimização pela equipe do PGA	Custo estimado do tratamento - custo realizado do tratamento) x 100 / custo estimado do tratamento

Legenda:

PGA - Programa de Gerenciamento Antimicrobiano

1: Antimicrobianos de reserve terapêutica - Anfotericina B Lipossomal, Anidulafungina, Daptomicina, Ertapenem, Imipenem + Cilastatina, Linezolida, Meropenem, Micafungina, Piperacilina/Tazobactam, Polimixina B, Teicoplanina, Tigeciclina, Voriconazol ou Vancomicina.

2: Antimicrobianos estratégicos - Levofloxacino, Ciprofloxacino, Fluconazol, Voriconazol, Clindamicina ou Metronidazol.

3: Custo estimado - multiplicar o número de frascos do antimicrobiano por dia para contemplar o tratamento pela quantidade de dias previsto e pelo valor unitário do medicamento praticado no hospital de estudo

4: Custo realizado - multiplicar o número de frascos do antimicrobiano por dia para contemplar o tratamento pela quantidade de dias realizado e pelo valor unitário do medicamento praticado no hospital de estudo

Fonte: elaborado pelo autor.

Foi realizado o levantamento do custo estimado da aplicação do medicamento, considerando a informação prevista disponibilizada pela equipe que foi pactuada como estratégia inicial de utilização do plano terapêutico para cada antimicrobiano, considerando o número de frascos do antimicrobiano por dia e o número de dias inicialmente previsto. O custo realizado considera o custo do medicamento após proposições das estratégias pela equipe do PGA durante o processo de acompanhamento, baseado na diferença entre a conduta proposta e a realmente realizada após sugestões da equipe do PGA. Os custos foram expressos em real (R\$) e utilizada a perspectiva do Sistema Único de Saúde em sua análise.

A recomendação da CCIH da instituição é que sempre que prescrito um antimicrobiano de reserva terapêutica deve-se solicitar uma cultura microbiológica. No

ano de 2021, com o Programa mais maduro, foram relacionados os pedidos de cultura antimicrobiana quando iniciado um antimicrobiano de reserva terapêutica. Esta etapa visava monitorar também a adequação da prescrição com o microorganismo identificado.

As reuniões para discussão de caso clínico ocorreram uma vez por semana, com a proposição de estratégias pela equipe multidisciplinar (obrigatoriamente farmacêutico clínico, médico infectologista e médico assistencial). Poderiam participar ainda outros profissionais e estudantes da área da saúde. As reuniões ocorriam em uma sala de estudos/reuniões na unidade hospitalar ou em forma de ronda pelos leitos dos pacientes acompanhados.

As estratégias realizadas foram baseadas no material extraído da Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, divulgada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2017. Foram elas: prolongar, reduzir tempo e solicitar fim do tratamento; Escalonamento e descalonamento do antimicrobiano; Otimização e ajuste da dose do antimicrobiano e solicitação da adequação de medidas restritivas, como preenchimento de fichas de antimicrobianos no momento da prescrição (BRASIL, 2017).

6.1.1 PLANO DE ANÁLISE DE DADOS

Estatísticas descritivas, como reduções ou aumentos percentuais absolutos ao longo do período do estudo, como indicadores de processo, foram usadas para analisar a cobertura de leitos do programa, a aceitação das estratégias realizadas e os custos. Valores absolutos, como indicadores de resultado, como número de pacientes acompanhados no programa e número de estratégias por paciente também foram descritos.

Os dados foram tabulados utilizando o software *Microsoft Excel* 2016. Em seguida, foram importados para o software estatístico IBM-SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 24, para devido tratamento analítico. Fez-se uso de estatísticas descritivas dispostos em forma de tabela, onde foram contabilizados média, mediana e desvio-padrão. Para avaliar diferenças entre os pontos centrais fez-se Teste Mann-Whitney (CONOVER, 1971).

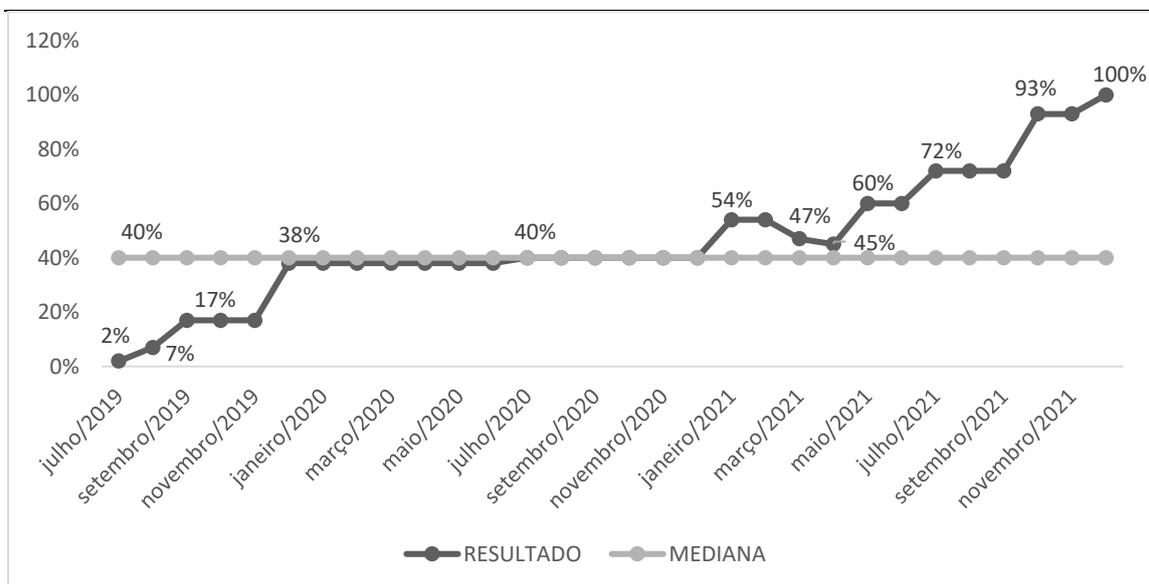
O teste não paramétrico de Mann-Whitney é equivalente ao teste t para comparação de duas médias. O seu uso é aplicado quando não exigimos suposições sobre a forma e estrutura dos dados. O objetivo do teste Mann-Whitney é avaliar o comportamento de uma variável numérica, Y, em relação à dois grupos, existem duas hipóteses a ser testada: H_0 onde os dois grupos produzem resultados equivalentes de Y e

H1 onde os dois grupos diferem entre si em relação à variável Y (CONOVER, 1971).

6.2 RESULTADOS: INDICADORES E ESTUDO FARMACOECONÔMICO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO

O PGA iniciou em julho/2019 com um piloto em uma unidade de terapia intensiva adulta, com 7 leitos, representando 2% (n= 7) do total de leitos do hospital. O primeiro avanço na cobertura foi para as demais unidades de terapia intensiva adultas representando 7% (n= 21), em sequência as clínicas adultas e pediátricas, atingindo 100% de cobertura em dezembro de 2021, como mostra o Gráfico 1.

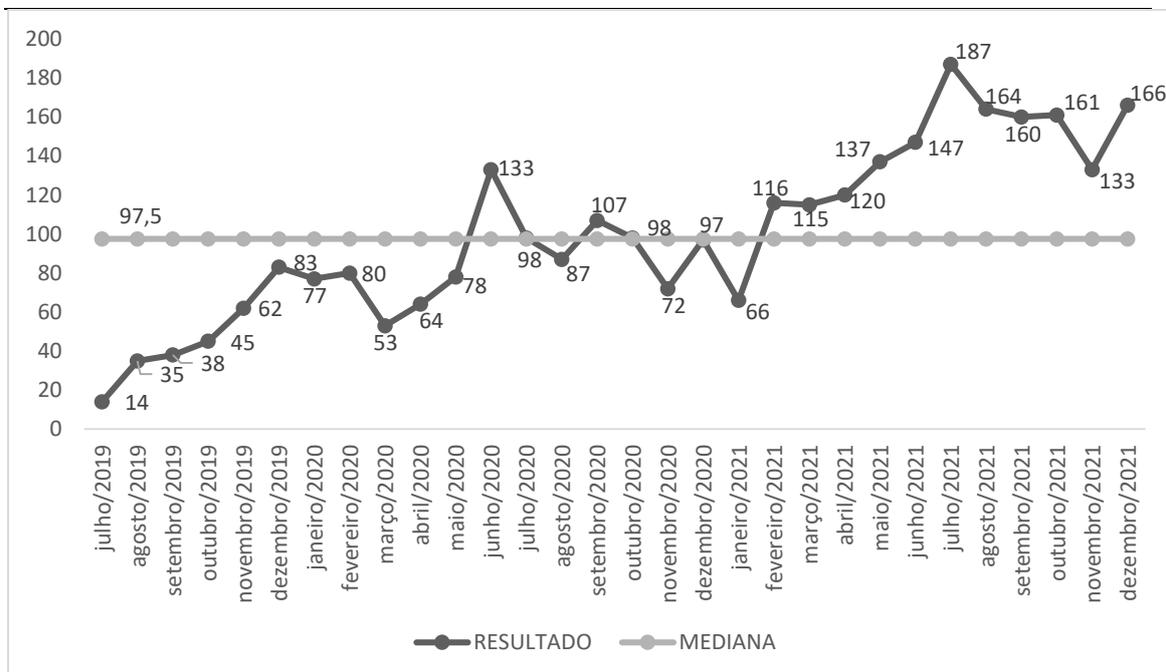
Gráfico 1 - Taxa de cobertura de leitos pelo PGA. HGWA, julho/2019 a dezembro/2021.



Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do sistema almoxarifado (Almox®) e sistema de prontuário eletrônico (ARS VITAE®).

Foram acompanhados no período do estudo 2993 pacientes, conforme mostra o Gráfico 2.

Gráfico 2 - Número de pacientes acompanhados pelo Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.



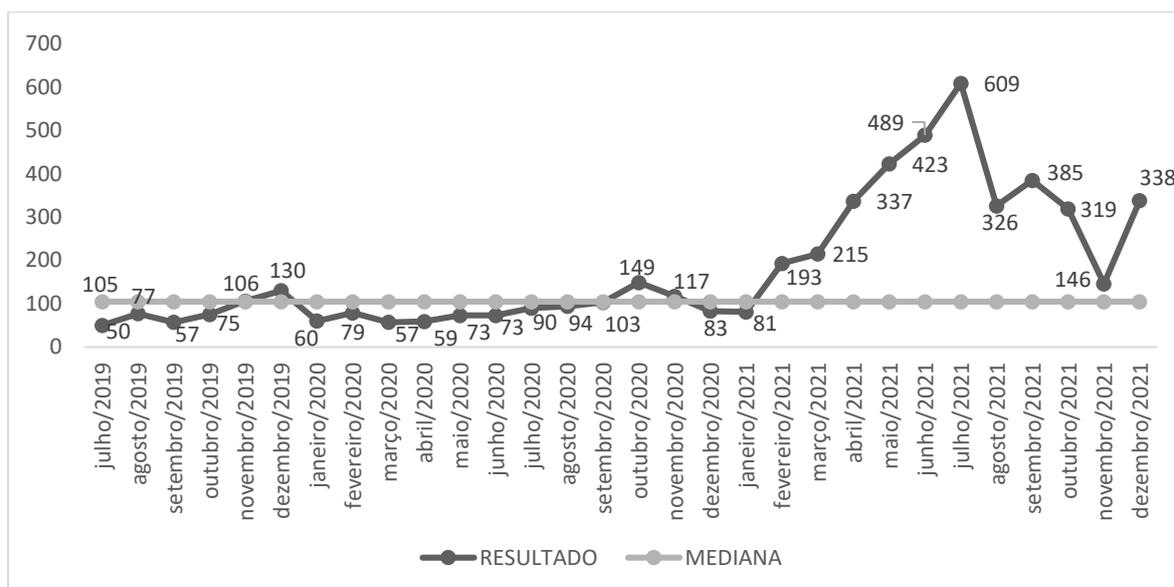
Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do sistema almoxarifado (Almox®) e sistema de prontuário eletrônico (ARS VITAE®).

O número de pacientes acompanha a tendência da taxa de cobertura de leitos, com uma média de 100 pacientes por mês, mínimo de 14, em julho de 2019, e máximo de 187, em julho de 2021. Nos anos de 2020 e 2021 foram monitorados 7509 antimicrobianos prescritos, sendo destes 67% (n=5026) de reserva terapêutica e 19,7% (n=1481) estratégicos. No ano de 2021, para os 3103 antimicrobianos de reserva prescritos, houve 2227 solicitações de culturas microbianas, onde 45,2% (n=1006) destas guiaram o tratamento antimicrobiano.

Em todo o período de estudo, foram 5870 estratégias propostas, sendo 97,4% aceitas (n= 5718), com uma média de 183 estratégias por mês, 97,3% de aceitação média por mês (n= 178). Mínimo de 50, sendo 94% aceitas (n= 47) em julho de 2019 e máximo de 609 sendo 97,7% aceitas (n= 595) em julho de 2021. A média de estratégias propostas por paciente foi de 1,6. Tendo como mínimo de 0,6 em junho de 2020 e máximo de 3,3 em julho de 2021.

O ano de 2021, apresentou 4338 estratégias propostas, representando quase 74% das estratégias propostas durante todo o período deste estudo. No Gráfico 3 é possível visualizar a distribuição durante os meses de estudo.

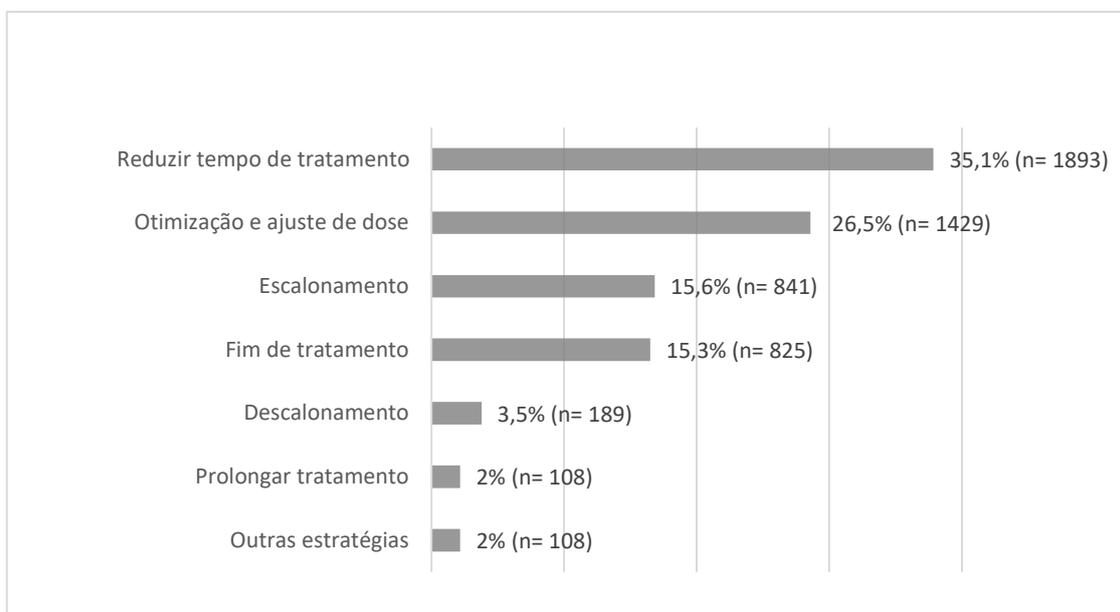
Gráfico 3 - Número de estratégias propostas no Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.



Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do sistema almoxarifado (Almox®) e sistema de prontuário eletrônico (ARS VITAE®).

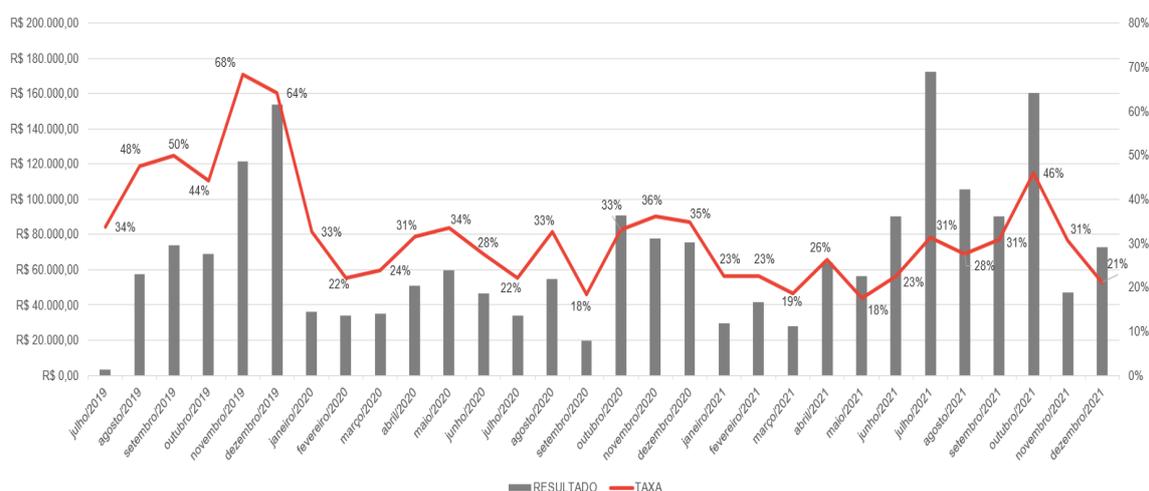
Foram realizadas 5870 estratégias no período de estudo, e as principais estratégias do ano de 2020 e 2021, representando 90,82% (n=5393) do total de estratégias, estão descritas com sua representatividade e categoria no Gráfico 4.

Gráfico 4 - Principais estratégias propostas no Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.



Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do banco tabulado em software *Microsoft Excel* 2016.

O custo previsto era de R\$ 6.115.463,91, com mínimo em julho de 2019 de R\$ 9.826,63 e máximo em julho de 2021 de R\$ 549.545,29. A taxa de custo direto minimizado teve uma média de 32,5% (R\$ 68.407,21) por mês. O custo direto minimizado foi de R\$ 2.052.216,45, com mínimo em julho de 2019 de R\$ 3.304,79 e máximo em julho de 2021 de R\$ 172.608,84. A linearidade da taxa de custo direto minimizado pelo PGA está representada no Gráfico 5.

Gráfico 5 - Taxa de custo minimizado pelo Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do sistema almoxarifado (Almox®) e sistema de prontuário eletrônico (ARS VITAE®).

A mediana da taxa de custo direto minimizado no período de estudo foi de 31,14%, enquanto a mediana do valor em reais minimizados com o PGA foi de R\$ 58.572,05. Quando foram relacionados o custo direto minimizado com o PGA e o número de pacientes acompanhados, temos uma média de R\$ 685,67 minimizados por cada paciente em acompanhamento. Realizando a projeção de custo direto minimizado quando foi comparado os dois períodos propostos nesta etapa do estudo, o início e a conclusão da implantação do PGA, foi considerando o percentual de custo minimizado encontrado na etapa de conclusão da implantação do PGA e projetado para o período total de estudo, observou-se então um valor de R\$ 353.220,61 que deixaram de ser minimizados no período de início de implantação do PGA.

Para fins estatísticos, foi comparado os dois períodos propostos para análise do PGA, o início da implantação do PGA, julho de 2019 a setembro de 2020 e a conclusão da implantação do PGA, outubro de 2020 a dezembro de 2021. Foram extraídos os resultados de cada período proposto para comparação dos indicadores e calculados as médias, intervalos de confiança de 95% da média e medianas. Os indicadores foram Número de pacientes acompanhados; Número de estratégias propostas; Número de estratégias aceitas; Taxa de aceitação das estratégias propostas; Número de estratégias por paciente; Taxa de custo minimizado. A Tabela 1 apresenta o resumo descritivo.

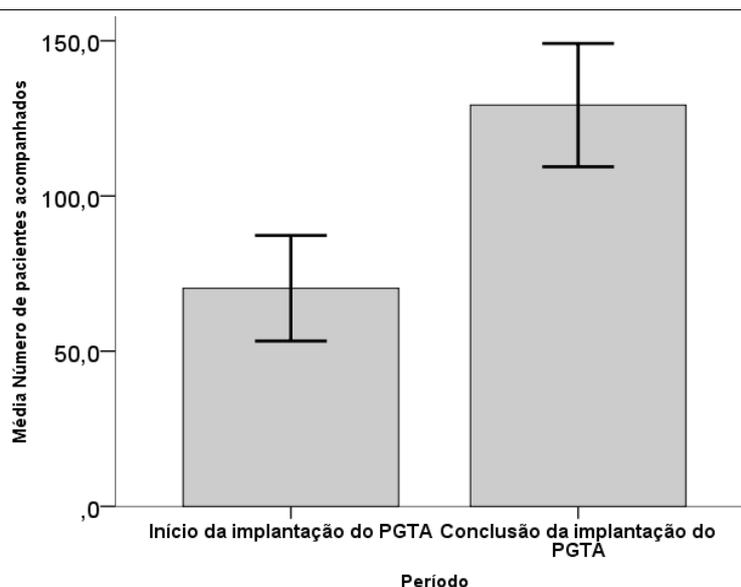
Tabela 1: Resumo descritivo dos indicadores do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

Indicador	Início da implantação do PGA			Conclusão da implantação do PGA		
	Média	IC de 95% da Média	Mediana	Média	IC de 95% da Média	Mediana
Número de pacientes acompanhados	70,3	53,3 - 87,3	77	129,3	109,4 - 149,1	133
Número de estratégias propostas	78,9	66,6 - 91,2	75	280,7	193,7 - 367,7	319
Número de estratégias aceitas	76,1	64,3 - 87,9	75	274,0	189,4 - 358,6	312
Taxa de aceitação das estratégias propostas	96,6%	95,1% - 98,1%	98,1%	97,6%	96,6% - 98,6%	98,6%
Número de estratégias por paciente	1,199	1,0 - 1,4	1,439	2,012	1,6 - 2,4	1,900
Taxa de custo minimizado	36,8%	28,5%-45,2%	32,7%	28%	23,9%-32,4%	27,5%

Legenda: IC – Intervalo de confiança.

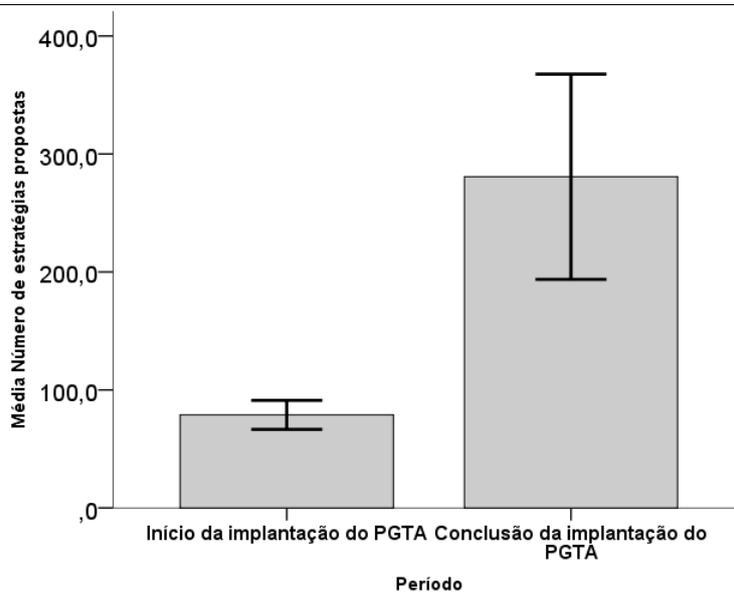
Fonte: Elaborado pelo autor.

Nos Gráficos 6 a 11, tem-se o resumo descritivo dos indicadores do PGA comparados quanto aos períodos estudados em forma de gráfico de barras com intervalo de confiança de 95%.

Gráfico 6 – Número de pacientes acompanhados no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.

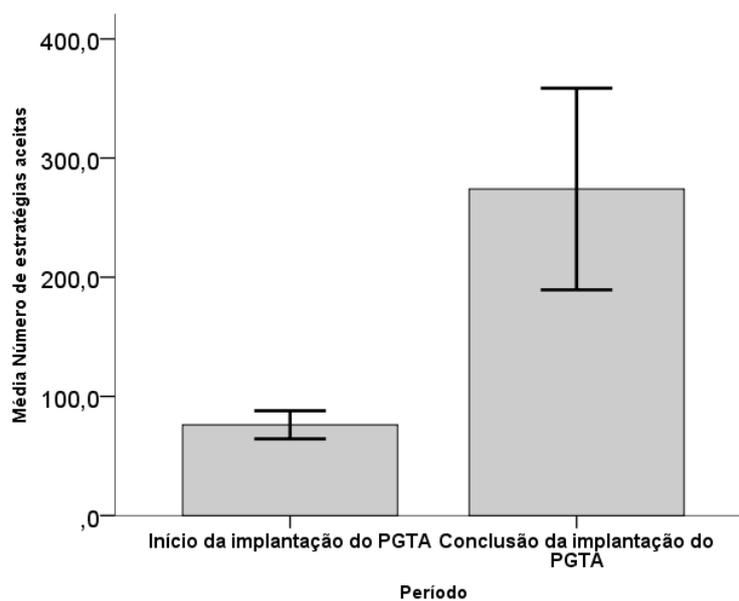
Fonte: Elaborado pelo autor.

Gráfico 7 – Número de estratégias propostas no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.



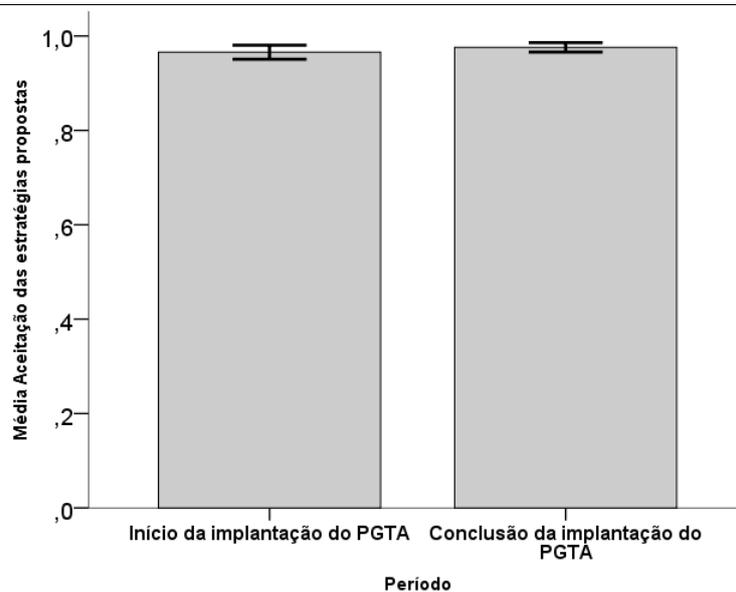
Fonte: Elaborado pelo autor.

Gráfico 8 – Número de estratégias aceitas no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.



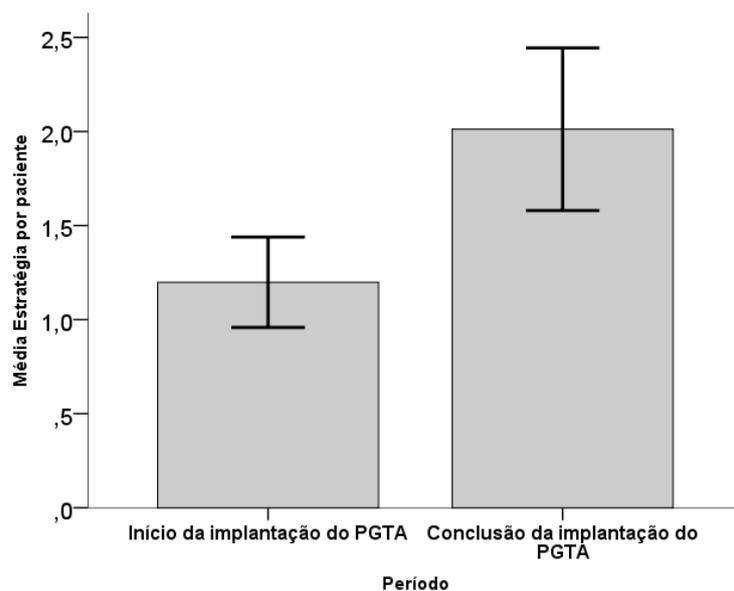
Fonte: Elaborado pelo autor.

Gráfico 9 – Taxa de aceitação das estratégias propostas no início e conclusão do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.



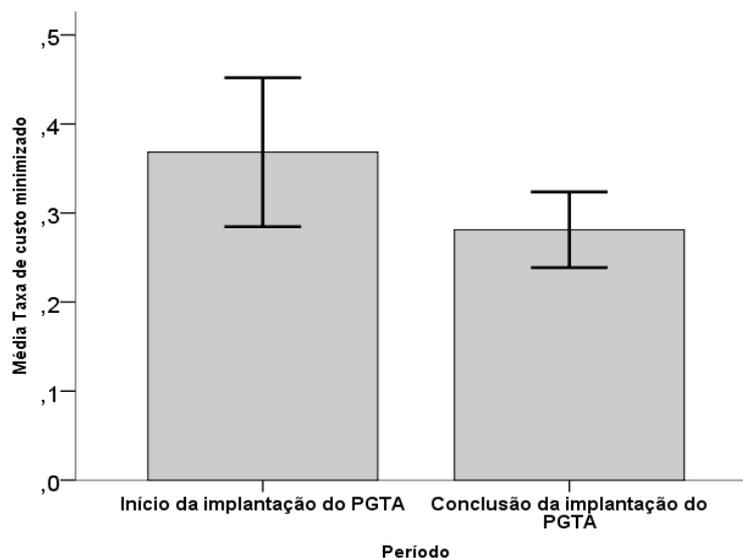
Fonte: Elaborado pelo autor.

Gráfico 10 – Número de estratégias propostas por paciente acompanhado no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Gráfico 11 – Taxa de custo minimizado no início e conclusão da implantação do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os resultados das comparações dos indicadores coletados em relação aos dois períodos estudados estão expostos na Tabela 2. Ainda nessa tabela, o resumo descritivo, bem como a aplicação do Teste de Mann-Whitney são apresentados. Verifica-se que os indicadores Aceitação das Estratégias Propostas e Custo Minimizado, valorados na média mensal, não foram significativos na comparação dos períodos (p -valor $> 0,05$). Os demais indicadores apresentaram diferenças no valor médio mensal do indicador analisado.

Tabela 2: Comparação dos indicadores do Programa de Gerenciamento Antimicrobiano no início e na conclusão da implantação acrescido do Teste de Mann-Whitney.

Indicador	Início da implantação do PGA	Conclusão da implantação do PGA	P-valor
Número de pacientes acompanhados	1054	1939	<0,001
Número de estratégias propostas	1183	4210	<0,001
Número de estratégias aceitas	1142	4110	<0,001
Média da taxa de aceitação das estratégias propostas	96,57%	97,59%	0,386
Média de estratégias por paciente	1,199	2,012	0,010
Taxa de custo minimizado	37%	28%	0,108

Fonte: Elaborado pelo autor.

6.3 DISCUSSÃO: INDICADORES E ESTUDO FARMACOECONÔMICO DO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO

Os resultados demonstraram que programas precisam passar por etapas de amadurecimento durante sua implantação para que sejam consolidados de maneira eficiente. O critério para escolha da unidade clínica piloto para o estudo foi a relevância da unidade no uso de antimicrobianos e a disponibilidade da equipe interdisciplinar para a periodicidade das visitas. Com a ampliação para as unidades clínicas que representam mais de 88% (n= 286) do total de leitos do hospital de estudo foi possível maximizar os resultados. A escolha de uma unidade piloto facilitou o início da implantação, bem como neste momento propor estratégias mais simples e ainda assim efetivas, conduta que ajudou numa maior aceitação da equipe e engajamento dos membros do PGA na assistência ao paciente (ANVISA, 2017; MENDELSON *et al.*, 2020).

Mesmo com a ampliação do número de leitos e mudança de perfil de determinadas unidades do hospital durante os picos de caso de COVID-19, o PGA conseguiu ser amplamente difundido em toda a instituição. Sendo realizado com o mesmo processo em todas as unidades de internação.

O hospital de estudo contava com o PGA já instituído na rotina das equipes em 38% dos leitos quando iniciou-se a pandemia de COVID-19. Ainda assim, de forma mais gradativa, houve progressão na taxa de cobertura dos leitos no ano de 2021. Pelos resultados aqui revelados, podemos deduzir que o PGA, mesmo com o desafio de referências nas condutas durante o período da pandemia de COVID-19, foi uma ferramenta de minimização de danos, seja ao paciente ou mesmo à comunidade quando evitado a RAM, e custos, amparando os profissionais e contribuindo para um uso mais racional do antimicrobiano neste período.

O PGA durante a pandemia de COVID-19 precisou contribuir com a CCIH na criação e gerenciamento de diretrizes voltadas para o tratamento de COVID-19, além de divulgar em tempo hábil os dados relacionados. Na instituição de estudo e em diferentes instituições, o PGA precisou se adequar quanto ao dimensionamento e selecionar as atividades mais essenciais para cada realidade, tendo em vista que este momento pandêmico exigiu ainda mais dos profissionais de saúde (PIERCE, STEVENS, 2021).

Os resultados identificados com o PGA no período de pandemia de COVID-19 poderiam ainda ser mais significativos, pois a ação dos profissionais durante este período

foi, por vezes, limitada. O acesso ficou restrito em algumas unidades clínicas no início da pandemia de COVID-19, impossibilitando visitas clínicas de forma presencial. Ao avançar do período e com a divulgação de medidas preventivas de contaminação, essas restrições foram modificadas por orientações aos profissionais, melhorando o desempenho e possibilitando, inclusive, a ampliação do PGA no hospital.

O início de uma nova atividade em rotinas já bastante atribuladas como a dos profissionais da saúde pode gerar resistência pela equipe executora, e por vezes, na equipe gerencial. Entretanto, neste estudo, podemos relatar a experiência do envolvimento crescente por profissionais de diversas categorias quando sensibilizados com os resultados obtidos. A empolgação em fazer parte de algo que se prova positivo foi surgindo naturalmente durante o período.

Para melhor execução das atividades do PGA, se faz necessário uma liderança envolvida nos processos. Neste estudo, a liderança foi compartilhada pelos infectologistas e farmacêuticos clínicos envolvidos, trazendo maior força para execução e maior êxito no gerenciamento dos dados. Tal fato aproximou as equipes da CCIH e farmácia clínica, tornando mais rico as estratégias propostas e mais assertivo o processo de implantação do Programa.

Durante o estudo não houve pacientes elegíveis pelos critérios adotados no PGA sem acompanhamento nas unidades onde o mesmo já estava implantado. A variação intra mês de acompanhamentos que destoa em número se dá por fatores como tempo de internamento e ocupação de leitos, bem como o perfil dos pacientes, se elegíveis ou não ao PGA, de acordo com os critérios de inclusão.

O consumo médio de 2,5 antimicrobianos por paciente revelado neste estudo mostra a importância do principal objetivo do PGA, a otimização da terapia antimicrobiana promovendo o uso racional. As estratégias propostas têm, por vezes, como consequência a minimização dos custos envolvendo os tratamentos. Isto se deve às estratégias realizadas que envolvem descalonamento, ajuste de dose, redução do tempo de tratamento e ainda terapia de sequência oral (onde o mesmo medicamento prescrito injetável é substituído por sua formulação oral).

Este estudo revelou bom desempenho quanto ao percentual de recurso minimizado, média de 32%, vale ainda ressaltar que tal desempenho se deu mesmo com as estratégias que incrementam custo na terapia, como escalonamento e prolongamento de tratamento. O estudo de KATSIOS *et al.* (2012) comparou os resultados da

implantação de um PGA em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Em seus resultados, houve redução geral no custo de antimicrobianos, revelando 13,7% de custo minimizado.

Outro estudo, este de Álvarez-Lerma *et al.* (2018), comparando os resultados antes e após a implantação de um PGA em uma UTI, revelou uma redução do custo médio por trimestre de 115.543 euros para 73.477 euros (diferença média, -42.065,4 euros; $P < 0,001$), e a percentagem do custo dos antimicrobianos na UTI em relação ao custo total dos antimicrobianos hospitalares diminuiu de 28,5 para 22,8% (diferença média, -5,59; $P = 0,023$). Mostrando a relevância do PGA na otimização do uso de antimicrobianos na prática de cuidados intensivos.

Se faz importante discutirmos a avaliação do PGA nos primeiros 6 meses de implantação do Programa neste estudo, quando visualizamos os resultados de taxa de custo direto minimizado. Neste período houve taxas de 50%, 64% e 68%, valores que se distanciam da mediana de 31,14% encontrada em todo o período de estudo. Tal fato é esperado e se deve ao primeiro impacto das estratégias educativas e mudança de cultura implantada nas equipes assistenciais. Com o amadurecimento do Programa, o esperado é que as equipes já se antecipem com condutas que consideram o uso racional de antimicrobianos, dispensando a proposição de estratégias de otimização antes necessárias.

Quando foram comparados neste estudo os períodos propostos de implantação do PGA, foi identificado, com significância estatística ($p < 0,0001$), um aumento no número de pacientes acompanhados mensalmente, conseqüentemente, maior número de estratégias propostas e aceitas.

Neste estudo foi revelado uma economia de R\$ 685,67 por paciente em acompanhamento. Estudos que também avaliaram a farmacoeconomia de PGA identificaram taxas ainda maiores, isso mostra a limitação neste estudo em considerar apenas o custo direto com antimicrobianos e não considerar custos relacionados a um maior tempo de internamento, por exemplo (NATHWANI *et al.*, 2019).

Quanto a projeção de custo direto minimizado quando comparamos os dois períodos propostos no estudo, o início da implantação do PGA e a conclusão, visualizamos uma perda de 17,21% do total do custo direto minimizado que poderiam ter sido incrementados aos resultados caso o PGA cobrisse o total de leitos do hospital em estudo desde o início da implantação. Tal dado, mostra a importância do direcionamento de recursos, principalmente os recursos profissionais, que facilitem a implantação do PGA. O estudo de Naylor *et al.* (2017) expõe a necessidade de estudos como o nosso para

corroborar que a implantação do PGA é positiva no custo-benefício da instituição onde o mesmo é aplicado.

Quando realizado a comparação do início da implantação do PGA com o período de implantação concluída, foi observado que a taxa de custo direto minimizado diminuiu com o amadurecimento do programa. Este achado é esperado considerando que o período de início de implantação do PGA requer maior processo educativo dos profissionais envolvidos nas adequações das condutas adotadas quanto a prescrição de antimicrobianos, já que é neste momento onde são reforçados a divulgação dos protocolos e diretrizes institucionais (ANVISA, 2017).

Neste estudo o tempo de coleta de dados de 30 meses foi satisfatório para a linearidade nos resultados, já vencendo barreiras identificadas na literatura. A padronização do indicador de mensuração de custo minimizado ainda é colocada como um desafio para estudos semelhantes (IBRAHIM, *et al.*, 2017).

O ano com maior número de estratégias propostas na terapia antimicrobiana foi em 2021, e isto se deve a maior cobertura de leitos com PGA, e ainda podemos deduzir uma melhor atuação da equipe considerando a familiaridade com o programa. A taxa de aceitação das estratégias propostas com média próxima a 97%, durante ambos os períodos analisados, início e conclusão da implantação do PGA, representa a eficácia da multidisciplinaridade quando comparado a outros estudos semelhantes (HOLGUÍN *et al.*, 2020; MONTRUCCHIO *et al.*, 2019).

O estudo de KHDOUR *et al.* (2018), semelhante ao nosso estudo, considerou auditoria prospectiva com intervenção e feedback da equipe de PGA dentro de 48 a 72 horas após a administração do antibiótico, iniciado em 2015 e com dados comparativos de quatro meses pré-PGA e quatro meses pós-PGA, revelou taxa de aceitação das estratégias propostas de 78,4% (n=138), bem inferior ao encontrado aqui.

Já o estudo de FORAL *et al.* (2016), ocorreu em um período de 3 anos, com apresentação de seminários educacionais para todos os médicos que admitiam pacientes para discutir a necessidade do PGA e o processo prospectivo de auditoria e feedback, essas recomendações foram documentadas nos prontuários médicos e revelaram aceitação superior a 90%. Com semelhança a este estudo, o nosso estudo também considerou metodologia prospectiva, com respeito a autonomia do prescritor e interação face a face preferível. Essa metodologia mais educativa revela melhores resultados na aceitação das estratégias propostas. O fato do hospital de estudo possuir certificação de qualidade também contribui para que medidas de otimização da assistência sejam

consideradas relevantes e então executadas, possibilitando um bom desempenho do PGA.

Em situações de não aceitação, pela equipe assistencial, da estratégia proposta pelos membros do PGA, foi-se padronizado a conduta de registro em prontuário eletrônico da sugestão de otimização e monitoramento na estratégia terapêutica escolhida, a fim de, caso necessário, reabordar o profissional ou mesmo intervir com superior, como, por exemplo, coordenador médico da unidade clínica. Sempre no intuito de trazer um mediador, e promover a conscientização sem medidas punitivas ou autoritárias, respeitando a decisão do profissional.

As estratégias mais realizadas no nosso estudo foram em ordem decrescente a redução do tempo de tratamento, seguido de otimização e ajuste de dose. Nesta mesma ordem, foram também identificadas no estudo de De Waele (2020), este estudo com foco em população de unidade de terapia intensiva e sobre o ponto de vista de especialistas quanto as estratégias de redução da escalada antimicrobiana, comum neste perfil de pacientes.

Nosso estudo teve como uma das estratégias menos realizada o descalonamento. O estudo de Holguín *et al.* (2020) também identificou dificuldade na realização desta estratégia, este trata-se de um estudo observacional sobre um PGA, prospectivo, em pacientes internados em uma clínica de alta complexidade nos anos de 2016 e 2017, na Colômbia.

A média de estratégias por paciente encontrada neste estudo nos revela que para cada paciente em acompanhamento temos mais de uma estratégia proposta. Quando foi comparado os períodos de início e conclusão da implantação do PGA, não houve diferença estatística significativa ($p= 0,010$). Sugere-se com este achado que qualificação e atualização da equipe que propõe as estratégias pode influenciar este indicador e a discussão de casos clínicos pode ser benéfica para o incremento deste número. Porém, a maturidade e experiência da equipe prescritora também pode influenciar a qualidade das escolhas terapêuticas, minimizando as possibilidades de estratégias a serem propostas.

O PGA é uma opção no combate a resistência antimicrobiana e para que seja viável, deve-se considerar a realidade da instituição na qual é aplicado, em níveis estruturais e econômicos. Se faz necessários estudos que avaliem a evolução mundial da resistência antimicrobiana durante a pandemia de COVID-19, destacando uma importância ainda maior em países em desenvolvimento, haja vista uma maior escassez desses dados. A divulgação dos resultados do PGA entre gestores e assistência agrega valor ao programa, pois enfatiza os benefícios trazidos por este à comunidade

(IBRAHIM *et al.*, 2017; NATHWANI *et al.*, 2019; LUCIEN *et al.* 2021; ANVISA, 2017; MENDELSON *et al.*, 2020).

7 CAPÍTULO 2: ANÁLISE DA INFLUÊNCIA FARMACOECONÔMICA DE COVID-19 NO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO

7.1 MATERIAIS E MÉTODOS: ANÁLISE DA INFLUÊNCIA FARMACOECONÔMICA DE COVID-19 NO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal e retrospectivo, de base secundária, uma vez que os dados foram coletados a partir de avaliação dos relatórios de um sistema, o AlmoX®, em um período definido no passado. O estudo fez uma avaliação do custo da COVID-19 no consumo da terapia antimicrobiana, sendo realizada uma análise parcial do tipo custo utilidade.

Foi considerado os períodos 1, 2 e 3, demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 – Divisão dos períodos do estudo: pré pandemia, primeira onda pandêmica e segunda onda pandêmica.

Período	Título neste estudo	Intervalo em data	Total em meses
1	Pré pandemia	março/2019 a fevereiro/2020	12
2	Primeira onda pandêmica	março/2020 a fevereiro/2021	12
3	Segunda onda pandêmica	março/2021 a agosto/2021	6

Fonte: elaborado pelo autor.

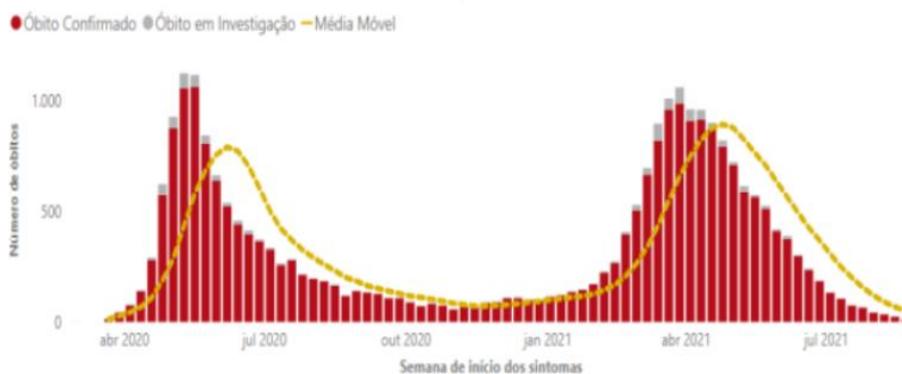
Tal corte de datas foi decidido baseado no período em que o estado onde o hospital de estudo está sediado, Ceará, divulgou o número de casos de infecção de COVID-19 no boletim epidemiológico intitulado Doença pelo Novo Coronavírus (COVID-19), de número 29, em 02/09/2021, pela Secretaria da Saúde do Governo do Estado do Ceará. As Figuras 1 e 2 mostram a curva epidemiológica de casos suspeitos e confirmados de COVID-19 e a distribuição de óbitos relacionados a COVID-19 no Ceará em 2020 e 2021. Este último dado também foi considerado para comparações com os achados no presente estudo, correlacionando período de maior mortalidade e período de maior consumo de antimicrobianos.

Figura 1 – Curva epidemiológica dos casos suspeitos e confirmados, segundo Semana Epidemiológica de início dos sintomas, Ceará, 2020 e 2021.



Fonte: eSUS notifica, Sivep-gripe e Saúde Digital, atualizado em 31/08/2021.

Figura 2 – Distribuição dos óbitos por COVID-19 segundo Semana Epidemiológica de ocorrência, Ceará, 2020 e 2021.



Fonte: eSUS notifica, Sivep-gripe e Saúde Digital, atualizado em 31/08/2021.

O hospital de estudo participou dos atendimentos aos pacientes diagnosticados com COVID-19 em ambos os picos de pandemia. No segundo pico o impacto de internamentos com este perfil foi ainda mais expressivo do que no primeiro pico, e isso se deve pela maior gravidade dos casos e maior necessidade de apoio a rede de saúde do estado ao qual o mesmo está sediado.

Foram analisados os indicadores de resultados como o consumo em número de frascos e em custo em reais de antimicrobianos, através dos relatórios de consumo de antimicrobiano gerados pelo sistema ALMOX®, que devido integração do mesmo com o sistema ARS VITAE®, foi possível captar os dados de todos os antimicrobianos injetáveis

prescritos e dispensados, sendo este o critério de inclusão para este estudo.

Os antimicrobianos foram classificados quanto seu mecanismo de ação, segundo o Guia Farmacêutico Eletrônico do Hospital Sírio-Libanês e classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATCC) (GUIA FARMACÊUTICO ELETRÔNICO, 2023; WHO, 2013).

A polimixina B teve seu consumo descontinuado no segundo pico pandêmico devido desabastecimento do item no mercado, sendo então substituída por polimixina E, também chamada de colistina, mas com custo mais elevado, levando a necessidade de medidas restritivas no uso (FRANGIOTI *et al.*, 2021).

Os antimicrobianos envolvidos nas principais escolhas terapêuticas para o perfil de complicação de paciente diagnosticado com COVID-19 no hospital de estudo foram: amicacina, ampicilina e sulbactam, ceftriaxona, gentamicina, meropenem e piperacilina e tazobactam. Foram calculadas as médias do valor monetário em reais destes antimicrobianos referente a cada período estudado e a relação entre os valores identificados no primeiro pico e segundo pico pandêmico com o valor médio do período pré pandêmico, a fim de estabelecer se houve alteração de valor no custo dos antimicrobianos na pandemia do COVID-19.

Além das informações de consumo em número de frascos, o ALMOX® repassou as informações de preço médio de aquisição dos últimos seis meses e valores totais de custo para cada item pesquisado. Os custos foram expressos em real brasileiro (R\$) e utilizada a perspectiva do Sistema Único de Saúde em sua análise.

7.1.1 PLANO DE ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram tabulados utilizando o software *Microsoft Excel* 2016. Em seguida, foram importados para o software estatístico *IBM-SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* versão 24, para devido tratamento analítico. Fez-se uso de estatísticas descritivas dispostos em forma de Tabela, onde foram contabilizados média, mediana e intervalo de confiança de 95% para a média. Para avaliar diferenças de médias entre os períodos fez-se dois testes: Kruskal-Wallis e ANOVA.

O teste da ANOVA é útil para comparar as médias entre k grupos quaisquer. O teste possui certas restrições, uma delas está ligado a forma dos dados. Supõe-se que os dados são oriundos de uma distribuição normal. O teste de Kruskal-Wallis é equivalente ao método ANOVA para comparação de k médias. O seu uso é aplicado quando não

exigimos suposições sobre a forma e estrutura dos dados. O objetivo do teste Kruskal-Wallis é avaliar o comportamento de uma variável numérica, Y, em relação a k grupos, existem duas hipóteses a ser testada: H0 - Os k grupos produzem resultados equivalentes de Y e H1 - Os k grupos diferem entre si em relação à variável Y (CONOVER, 1971).

Para avaliar se existe correlação entre o consumo de frascos e o custo em real dos antimicrobianos, foi utilizado o teste de Spearman, que tem por objetivo avaliar a dependência entre os valores entre duas médias numéricas, X e Y. Existem duas hipóteses a ser testada: H0 - Os valores de X e Y são independentes e H1 - Existe tendência que valores maiores de X estejam pareadas com maiores valores de Y ou existe tendência para que os valores menores de X estejam pareados com valores maiores de Y. Adota-se 5% como nível de significância, isto é, p-valor menor que 0,05 sinaliza resultado significativo a favor da hipótese H1. Se não, se o p-valor for maior que 0,05 conclui-se que não houve do efeito significativo, logo há indícios a favor de H0 (CONOVER, 1971).

7.2 RESULTADOS: ANÁLISE DA INFLUÊNCIA FARMACOECONÔMICA DE COVID-19 NO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO

Os dados de consumo de antimicrobianos injetáveis do sistema almoxarifado (ALMOX®), responsável por toda movimentação de medicamentos do hospital, integrado com o sistema de prontuário eletrônico (ARS VITAE®), durante o período selecionado no estudo, foram extraídos e analisados. Os dados totalizaram 13 antimicrobianos, estão eles descritos no Quadro 2, seguidos da sua classificação quanto mecanismo de ação e classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATCC) (GUIA FARMACÊUTICO ELETRÔNICO, 2023; WHO, 2013).

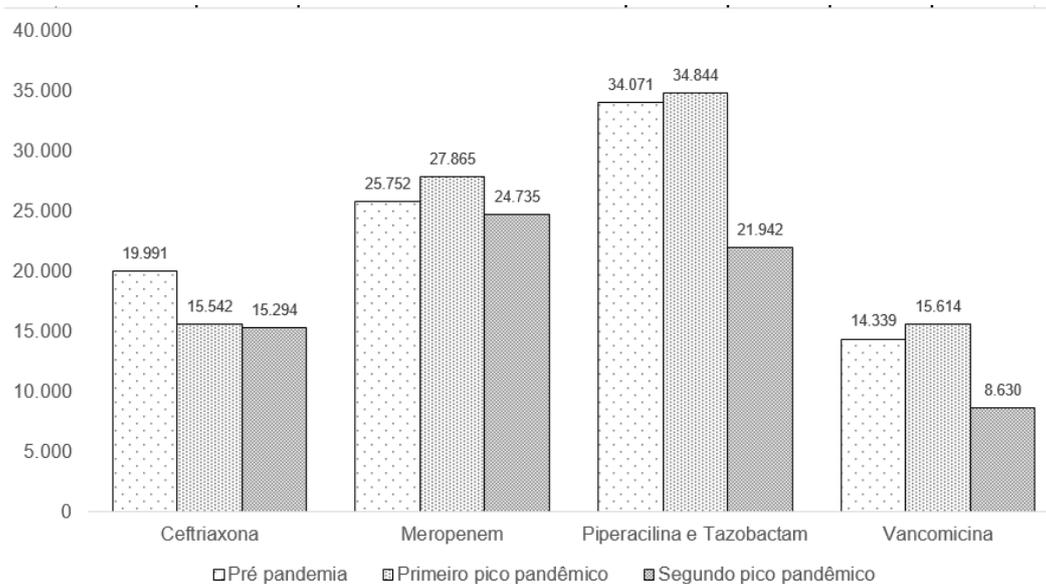
Quadro 2 – Classificação dos antimicrobianos em uso no período de estudo.

Antimicrobiano	Classe de Antimicrobiano	Classificação <i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
Amicacina	Aminoglicosídeo	J01GB06
Ampicilina e Sulbactam	Penicilina - inibidor de beta-lactamase	J01CR01
Ceftriaxona	Cefalosporina de Terceira Geração	J01DD04
Ertapenem	Carbapenêmico	J01DH03
Fluconazol	Anfifúngico	J02AC01
Gentamicina	Aminoglicosídeo	J01GB03
Levofloxacino	Quinolona	J01MA12
Meropenem	Carbapenêmico	J01DH02
Piperacilina e Tazobactam	Beta-lactâmico com inibidor de beta-lactamase	J01CR05
Polimixina B	Miscelânea	J01XB02
Polimixina E (colistina)	Miscelânea	J01XB01
Teicoplanina	Miscelânea	J01XA02
Vancomicina	Gliciliclina	J01XA01

Fonte: elaborado pelo autor.

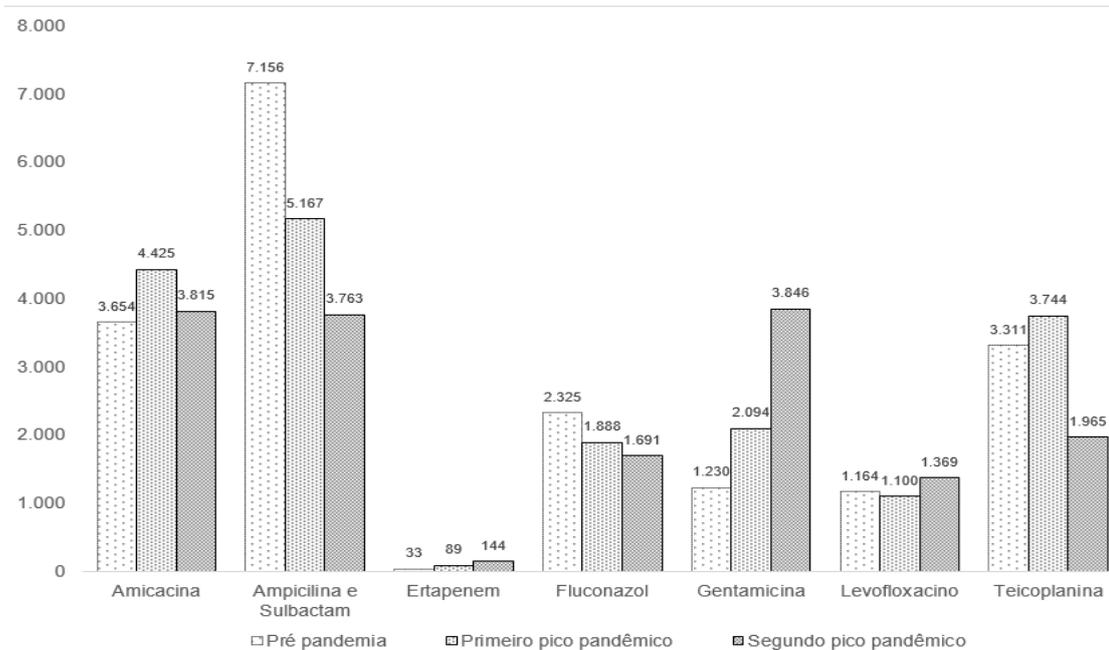
Foram representados os dados de consumo em número de frascos dos antimicrobianos selecionados neste estudo nos Gráficos 12 e 13, ambos com o mesmo princípio de construção, mas desmembrados para que a visualização não fosse prejudicada devido às diferentes escalas de consumo dos antimicrobianos representados.

Gráfico 12 - Consumo de antimicrobianos, em número de frascos, no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico - parte 1.



Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do AlmoX®.

Gráfico 13 - Consumo de antimicrobianos, em número de frascos, no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico - parte 2.



Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do AlmoX®.

O consumo do antimicrobiano polimixina não foi representado em gráfico pois se faz necessário maior discussão na análise do desabastecimento, já que medidas de restrição de uso foram adotadas (FRANGIOTI *et al.*, 2021).

Os dados de consumo em número de frascos e valor em real brasileiro (R\$), dos antimicrobianos envolvidos nas principais escolhas terapêuticas para o perfil de complicação de paciente diagnosticado com COVID-19 no hospital de estudo, foram tratados e expostos na Tabela 4.

Tabela 4 - Média do consumo de antimicrobianos com IC de 95% e mediana no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico.

Medicamento	Pré Pandemia				Primeiro Pico Pandêmico				Segundo Pico Pandêmico				P-Valor	
	Média	Mediana	LI de 95%	LS de 95%	Média	Mediana	LI de 95%	LS de 95%	Média	Mediana	LI de 95%	LS de 95%	KW	Anova
			para Média	para Média			para Média	para Média			para Média	para Média		
Número de frascos														
Amicacina	363,3	387,0	239,9	486,8	368,8	342,0	284,6	452,9	635,8	658,5	477,7	794,0	0,012	0,001
Ampicilina e sulbactam	747,2	702,0	603,6	890,7	430,6	391,5	338,3	522,9	627,2	499,0	121,5	1.132,9	0,026	0,066
Ceftriaxona	1.252,0	1.463,0	604,6	1.899,4	1.295,2	1.331,5	1.077,9	1.512,4	2.549,0	2.788,5	1.360,5	3.737,5	0,100	0,003
Gentamicina	101,5	97,5	7,6	195,4	174,5	140,0	107,7	241,3	641,0	587,5	287,2	994,8	<0,001	<0,001
Meropenem	2.176,0	2.029,5	1.811,0	2.541,0	2.322,1	2.357,0	2.137,8	2.506,4	4.122,5	4.050,5	3.164,9	5.080,1	<0,001	<0,001
Piperacilina e tazobactam	2.786,8	2.890,0	2.481,2	3.092,4	2.903,7	2.893,0	2.654,8	3.152,5	3.657,0	3.232,0	2.802,4	4.511,6	0,020	0,011
Valor em real (R\$)														
Amicacina	471,0	491,0	311,5	630,5	562,6	500,5	429,0	696,1	1.351,9	1.426,3	958,1	1.745,7	<0,001	<0,001
Ampicilina e sulbactam	9.322,6	8.720,2	7.233,5	11.411,7	4.929,3	4.499,1	3.891,0	5.967,5	13.008,7	15.597,8	4.369,8	21.647,5	0,013	0,004
Ceftriaxona	6.268,2	7.315,0	3.052,1	9.484,2	13.273,0	12.988,4	10.347,9	16.198,0	18.441,7	19.633,2	10.238,0	26.645,5	0,001	0,003
Gentamicina	88,3	77,3	26,3	150,2	142,5	114,0	88,2	196,8	673,5	654,8	329,7	1.017,3	<0,001	<0,001
Meropenem	36.242,5	34.129,0	30.661,0	41.823,9	40.207,6	40.542,6	36.448,6	43.966,6	136.871,2	129.783,6	81.222,8	192.519,5	<0,001	<0,001
Piperacilina e tazobactam	51.028,1	48.452,6	44.757,0	57.299,1	51.565,4	51.966,8	44.678,6	58.452,3	86.684,0	85.579,8	82.141,7	91.226,2	<0,001	<0,001

Legenda: LI – limite inferior; LS – limite superior e KW - Kruskal-Wallis.

Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do AlmoX®.

A Tabela 4 apresenta o consumo de antimicrobianos nos diferentes períodos de avaliação do estudo, considerando o enfrentamento da pandemia de COVID-19. Apresentamos o resumo descritivo da quantidade e valor médio, acrescido do intervalo de confiança de 95%, da mediana, bem como a aplicação dos paramétrico ANOVA e não paramétrico Kruska-Wallis. Verifica-se que em todas as comparações, os testes foram significativos (p -valor $< 0,05$) nos dois testes, exceto ceftriaxona e ampicilina e sulbactam. O medicamento ampicilina e sulbactam está no limite de significância no teste ANOVA, p -valor = 0,066, percebe-se no gráfico abaixo que a barra de erro do segundo pico é maior, mostrando incerteza na comparação, porém os dois primeiros períodos podemos observar diferenças. Já no medicamento ceftriaxona temos mais interseções entre as barras, onde não foi possível encontrar significância com o teste de KW, porém na ANOVA encontramos resultados significativos.

Para comparar a variação de consumo destes antimicrobianos com diferentes unidades de medidas, em número de frascos consumidos e em valor monetário mensurado em reais, aplicamos o teste de Spearman para avaliar se existe correlação. Os resultados obtidos na correlação entre as quantidades e valor por medicamento foram apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Correlação entre número de frascos de antimicrobianos e valor em real por antimicrobiano.

Medicamento	Correlação	P-valor
Amicacina	0,962	<0,001
Ampicilina e sulbactam	0,895	<0,001
Ceftriaxona	0,612	<0,001
Gentamicina	0,991	<0,001
Meropenem	0,952	<0,001
Piperacilina e tazobactam	0,706	<0,001

Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do AlmoX®.

Nota-se que em todas as análises o resultado foi significativo, verificando que a correlação possui efeito positivo.

Na Tabela 6, foi apresentado o valor médio desses antimicrobianos no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico e a diferença percentual

comparando com o período pré pandêmico.

Tabela 6 – Valor médio dos antimicrobianos no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico e a diferença percentual comparando com o período pré pandêmico.

Antimicrobiano	Pré pandemia (R\$)	Primeiro pico pandêmico (R\$)	Primeiro pico pandêmico <i>versus</i> pré pandêmico	Segundo pico pandêmico (R\$)	Segundo pico pandêmico <i>versus</i> pré pandêmico
Amicacina	1,37	1,53	11,35%	2,13	55,20%
Ampicilina e Sulbactam	12,43	11,45	-7,91%	20,74	66,85%
Ceftriaxona	5,00	10,25	104,96%	7,23	44,70%
Gentamicina	0,76	0,82	7,78%	1,05	38,70%
Meropenem	16,74	17,32	3,42%	33,20	98,30%
Piperacilina e Tazobactam	19,98	17,76	-11,12%	23,71	18,68%

Legenda: R\$ - real brasileiro.

Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do AlmoX®.

Na Tabela 7, foram descritos os valores em reais do consumo de antimicrobianos, em cada período estudado, para visualização do incremento da influência farmacoeconômica, considerada ‘direta’ da Covid-19, nos custos hospitalares, quanto a esta classe de medicamentos.

Tabela 7 - Consumo total em valor monetário da classe de medicamentos antimicrobianos no período pré pandemia, primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico.

Período	Pré pandemia	Primeiro pico pandêmico	Segundo pico pandêmico
Custo	R\$ 2.366.244,02	R\$ 2.262.386,57	R\$ 2.127.569,07
Custo/mês do período	R\$ 197.187,00	R\$ 188.532,88	R\$ 354.594,84

Legenda: R\$ - real brasileiro.

Fonte: elaborado pelo autor com dados extraídos do AlmoX®.

7.3 DISCUSSÃO: ANÁLISE DA INFLUÊNCIA FARMACOECONÔMICA DE COVID-19 NO PROGRAMA DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO

O estudo de Pierce e Stevens (2021) abordou o uso elevado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19, mesmo com as taxas de coinfeção bacteriana e COVID-19 relativamente baixas, alertando para a necessidade de ferramentas como o PGA para promover o uso racional de antimicrobianos e prevenir a RAM. Na revisão de Furukawa e Graber (2021) sobre esta temática, uso de antimicrobianos e coinfeção bacteriana e COVID-19, foram avaliados os dados de 28 hospitais em Michigan, Estados Unidos. Foram 56,6% (n= 965) dos pacientes revisados e admitidos com COVID-19 que receberam antibioticoterapia empírica, mesmo apenas 3,5% terem uma coinfeção bacteriana documentada.

Nos dados revelados nos gráficos 12 e 13, foi possível visualizar o consumo dos principais antimicrobianos nos períodos estudados. Esses gráficos nos revelam que independente do antimicrobiano, o consumo teve incremento no terceiro período analisado. Importante na análise do gráfico, levar em consideração que o terceiro período, o da segunda onda pandêmica, temos apenas a metade do número de meses dos primeiros dois períodos. Se extrapolamos os dados do terceiro período, dobrando seu valor, é possível uma visualização melhor da representatividade do consumo em número de frascos deste terceiro período no estudo quando comparado aos anos anteriores.

Os medicamentos para foco pulmonar aparecem predominantes entre os principais

consumidos no nosso estudo. Mas antimicrobianos para cobertura para gram positivos e antifúngico também aparecem no consumo, assim como no estudo de Holguín *et al* (2020). Tal fato pode estar associado aos longos períodos de internamento e infecções secundárias. O estudo de Braúna *et al.* (2021) traz a ceftriaxona, um antimicrobiano, como o medicamento de maior impacto no custo diário de medicamentos utilizados no COVID-19 em um hospital de campanha, também do nordeste brasileiro, o Hospital Estadual Dirceu Arcoverde, em Teresina, Piauí.

Neste estudo, ertapenem, meropenem, ampicilina e sulbactam, amicacina, gentamicina e piperacilina e tazobactam foram antimicrobianos cujo consumo no terceiro período avaliado teve seu incremento justificado pela indisponibilidade de polimixina B no mercado. Estes medicamentos foram utilizados como tratamento alternativo conforme referência adotada no hospital de estudo. Estratégia semelhante também foram citadas no estudo de Holguín (2020) realizado numa instituição de alta complexidade, a Clínica Medellín, localizada na Colômbia.

Uma reflexão importante é imaginarmos o cenário de pandemia do COVID-19 sem o desabastecimento de Polimixina. Os custos hospitalares e a resposta clínica poderiam ter desfechos diferentes dos encontrados. Mesmo com custo mais elevado que outros antimicrobianos, a Polimixina poderia representar um tempo menor para resposta esperada, uma menor necessidade de combinação terapêutica com outros antimicrobianos e possivelmente um menor tempo de internamento, o que impactaria positivamente nos custos hospitalares desse período.

Ainda sobre o desabastecimento da polimixina B, também foram adotadas as apresentações de polimixina E, também chamada de colistina, como alternativa terapêutica. O consumo destes itens não foi evidenciado em gráficos para a análise deste estudo pois não apresentaram linearidade tendo em vista a padronização dos mesmos apenas no terceiro pico pandêmico, além da dificuldade em aquisição e a descontinuidade da apresentação indisponível no mercado. Outro ponto relevante foi que para prescrição deste item se fazia necessária discussão mais rígida do caso clínico juntamente com infectologista para autorização de uso do medicamento, aspectos clínicos não abordados neste estudo (FRANGIOTI *et al.*, 2021).

No período de segundo pico pandêmico, foi revelado aumento no custo por frasco de todos os antimicrobianos envolvidos nas principais escolhas terapêuticas para o perfil de complicação de paciente diagnosticado com COVID-19 considerados neste estudo. Meropenem, ampicilina e sulbactam, amicacina, gentamicina e piperacilina e tazobactam com aumentos de

98,30%, 66,85%, 55,20%, 38,70% e 18,68% respectivamente, quando comparamos o período em questão com o custo por frasco no período pré pandêmico. Tais antimicrobianos são escolhas terapêuticas para bactérias com perfil de resistência antimicrobiana, mostrando uma identificação de maior gravidade dos pacientes neste período (OZMA *et al.*, 2022; THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 2023).

Ampicilina e sulbactam, associado a outro antimicrobiano, teve sua indicação em tratamento para *acinetobacter spp* resistente a carbapenêmicos. Usualmente, seria escolhido a polimixina para este tratamento, porém no período de segundo pico pandêmico a polimixina teve oscilações no abastecimento no mercado. Ponto importante, é que a dose usual deste antimicrobiano é 3 gramas a cada 6 horas, e para a indicação aqui abordada, no caso de bactérias com perfil de resistência, a dose salta para 9 gramas a cada 8 horas, o que traz um aumento exponencial no consumo de frascos deste antimicrobiano (FRANGIOTI *et al.*, 2021; OZMA *et al.*, 2022; THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 2023).

Válido ressaltar, que piperacilina e tazobactam, meropenem e ampicilina e sulbactam, quando optados para tratamentos de bactérias com perfil de resistência antimicrobiana, são usados em associação com aminoglicosídeos, como a amicacina e gentamicina. Neste estudo foi revelado que para todos estes antimicrobianos, o mercado se mostrou oportunista sob a demanda (OZMA *et al.*, 2022; THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 2023).

Já na Tabela 5, foi apresentado a correlação dos fatores analisados para consumo de alguns antimicrobianos, número de frascos e valor em real, no período de primeiro pico pandêmico e segundo pico pandêmico, onde foi permitido visualizar que o consumo de frascos coincide com o consumo em valor em real, o que expõe os custos como aumento de consumo dos itens, e não apenas aumento de custo do item em mercado. Ou seja, quando a quantidade aumenta, o valor aumenta também. Porém esta correlação entre as quantidades de frascos e valor por medicamento para ceftriaxona e piperacilina e tazobactam foram fracas, com 0,612 e 0,706, respectivamente. Isso nos permite deduzir que a variação de preço no mercado para estes itens foi importante, mesmo sendo seu custo relacionado ao aumento de consumo também.

Foi observado que nos dois primeiros períodos avaliados, pré pandemia e primeiro pico pandêmico, foi obtida uma média mensal de consumo semelhante. Já no segundo pico pandêmico, esse consumo teve um incremento de quase 84% (R\$ 161.734,90). Tal dado coincide com o pico de mortalidade, o que nos revela uma maior gravidade dos pacientes,

gerando mais internações e necessidade de mais tratamentos.

Quando foi comparado o período de primeiro pico pandêmico com o período pré pandêmico quanto ao valor médio dos antimicrobianos, foi observado um aumento de 104,96% no valor da ceftriaxona, antimicrobiano de primeira escolha para tratamento de infecções de vias aéreas, como a pneumonia. Tal dado nos permite associar o aumento no número de casos com a maior prescrição de ceftriaxona e, conseqüentemente, maior procura por este medicamento no mercado, o que fez seu custo por frasco mais que dobrar de valor (THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 2023).

Moura *et al.* (2022) no seu estudo, onde os números de casos e óbitos por COVID-19 e os dados sobre vacinas e variantes foram extraídos de diferentes referências, evidenciou o segundo período pandêmico consideravelmente maior em número de casos e hospitalizações quando comparado ao primeiro período pandêmico, tanto no Brasil, como em diferentes países do mundo.

Santos *et al.* (2021) em seu estudo descritivo, elaborado a partir de dados do Sistema de Informações Hospitalares sobre gastos governamentais com internações hospitalares para tratamento clínico de pacientes diagnosticados com COVID-19, mostrou que o estado com maior número de internações relacionadas a COVID teve também maior valor total gasto, maior média de permanência em dias e maior taxa de letalidade.

Para o atendimento de pacientes durante o período pandêmico da COVID-19 foram necessárias adaptações, tanto nas unidades de atendimento, estas expandindo a capacidade de recebimento de doentes críticos e alterando seu perfil de atendimento, como também o aumento da carga de trabalho dos profissionais de saúde (DE WAELE J.; DERDE L.; BASSETTI M, 2021).

Quando comparada a mortalidade por COVID-19 no Ceará com outros países aos quais houve grande número de casos da doença, como Irã, China e Estados Unidos, foi identificado taxa semelhante (WHO, 2020). Outro ponto é que a população cearense busca os serviços de saúde logo aos primeiros sintomas, contribuindo para o diagnóstico precoce e tratamento adequado e personalizado, nos casos de comorbidades (SOUSA *et al.*, 2020).

A gravidade da infecção da COVID-19 aumenta de forma proporcional a co-infecção bacteriana na forma de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS). A relação entre estas IRAS e a resistência antimicrobiana pode ser resultado do uso indevido de antimicrobianos, muitas vezes empírico e escolhas por aqueles de amplo espectro em pacientes

com COVID-19 (O'TOOLE, 2021).

Van der Pol S, *et al.* (2021), em seu estudo de revisão seguindo as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, foram incluídos artigos de três grandes bases de dados de literatura científica (Scopus, Web of Science e PubMed) referentes ao período de janeiro de 2000 a maio de 2020, e revelou em seus achados que os estudos para tomada de decisão terapêutica na infecção bacteriana do trato respiratório ainda não contemplam variáveis generalizáveis, como anos de vida ajustados a qualidade. Alguns estudos se baseiam em resultados precisos, muitas vezes dependentes de apoio financeiro e não aplicável a muitas realidades.

O aumento nos custos hospitalares provocados pela COVID-19, como mostrado no estudo de Brollo (2021), que analisou e comparou os custos diretos, indiretos e com paciencia de uma UTI COVID e uma UTI normal em uma unidade de média complexidade, localizado no Rio Grande do Sul, pode ser atribuído a um desses fatores ou a combinação deles dependendo do caso: maior número de hospitalizações, maior gravidade destes pacientes e preço mais alto dos medicamentos. Estudos complementares que revelem o acompanhamento clínico destes pacientes, onde seja discutido uso racional de antimicrobianos em conformidade com protocolos definidos, se fazem necessários. A pandemia do COVID-19 surpreendeu aos serviços hospitalares onde o planejamento das ações tinham que ocorrer, muitas vezes, concomitante às suas execuções, desafiando estudos que abordem essa temática.

O ajuste de preço de medicamentos no momento de instabilidade na saúde pública precisa ser mediado pelas autoridades governamentais, garantindo ao usuário acesso a terapêutica adequada. Ainda se faz necessário garantir a sustentabilidade para o sistema de saúde e rentabilidade para o comércio de saúde, visando a manutenção da oferta frente ao aumento da demanda. O Brasil ainda é limitado quanto aos mecanismos para a correção ou ajuste de preços diante de fatos novos, o que nos revela uma fragilidade nas leis vigentes e necessidade de abordagem deste tema (FARIA; PINTO, 2021; BRASIL, 2022).

O Governo do Ceará adotou medidas necessárias para conter em seu território a pandemia de Covid-19, que atingiu milhares de pessoas em todo o mundo. Essas medidas foram publicadas em decretos, e guiaram os serviços de saúde desde medidas preventivas até medidas terapêuticas.

8 CONCLUSÃO

A necessidade de combater a resistência antimicrobiana chama atenção para o uso racional desta classe de medicamentos, o que faz os diferentes formatos de programa de gerenciamento de antimicrobianos terem os mesmos objetivos, a mais rápida recuperação do doente com o menor uso de recurso, economizando insumos.

Este estudo revelou eficiência do programa quanto à redução no custo direto com antimicrobianos através das estratégias propostas pela equipe multidisciplinar e deixa como desafio a apresentação de estudos que monitorem os aspectos clínicos, com a confiança de que estes reforcem a importância de uma maior abrangência de programas como esse. A padronização do programa é vista como um desafio pois depende do investimento pessoal e tecnológico disponível em cada realidade.

A pandemia de COVID-19 influenciou, economicamente, diversos setores, e de forma considerável o setor hospitalar. A classe de antimicrobianos está envolvida nos maiores custos de medicamentos nas instituições hospitalares. Particularmente, nossos achados revelaram a influência no consumo e custo desta classe durante os anos de 2020 e 2021, considerando o período pandêmico enfrentado. O consumo e custo foram maiores no terceiro período estudado, ou seja, na ‘segunda onda pandêmica’, onde foi observado um maior pico de infectados e maior mortalidade; por conseguinte, maior necessidade de internamentos por gravidade.

Este estudo também revelou o oportunismo do mercado envolvendo a comercialização de medicamentos. Mesmo com a situação de tragédia da pandemia do COVID-19, a ‘oferta e demanda’ influenciou nos custos de aquisição de antimicrobianos, o que nos permite concluir que por vezes o acesso pode ter sido prejudicado. Vale ressaltar a importância do PGA durante a pandemia do COVID-19, o que minimizou os custos com medicamentos da classe de antimicrobianos nesse período.

O PGA demonstrado neste estudo foi um caso de sucesso, onde a implantação do programa foi concluída dentro de um período onde o monitoramento dos dados foi realizado, apesar de que para algumas variáveis aqui explanadas, foram considerados, conforme relatado, apenas os anos de 2020 e 2021, tendo em vista que em 2029 ainda se tratava de unidades piloto, limitando o estudo. Outra limitação é a necessidade de uma padronização do PGA a fim de que comparações entre serviços possam ser realizadas e *softwares* de suporte possam ser desenvolvidos com a maior riqueza de dados.

Ainda sobre as limitações desta pesquisa, se fazem necessários outros estudos com abordagem nas repercussões clínicas que as estratégias propostas resultam, como desfecho

clínico do paciente. Este estudo é do tipo farmacoeconômico, do tipo custo minimização, onde o desfecho é o mesmo e a análise se dá pela intervenção da ferramenta proposta, o PGA, nos custos diretos com antimicrobianos em um hospital.

Este estudo se limitou em um único centro de estudo, uma única instituição hospitalar, e não levou em consideração aspectos clínicos em sua análise, o que dificultaria as metodologias aqui tratadas. Novos estudos considerando estas limitações podem corroborar com os achados aqui revelados. Medidas para o uso racional de antimicrobianos se fazem necessárias, devem ser reforçadas e estudadas, de forma a combater a resistência antimicrobiana, e ainda ter repercussão positiva na otimização de recursos financeiros na área da saúde, bem como contribuir com a prática dos profissionais da saúde, seja no cotidiano normal, ou no enfrentamento de tragédias, como a pandemia do COVID-19.

Nesse contexto, medidas para o uso racional de antimicrobianos se fazem necessárias e devem ser incrementadas, visando a redução da resistência antimicrobiana, que já é um problema que impacta os tratamentos, nos tempos atuais, e com previsão de agravamento num cenário futuro.

O PGA é uma alternativa mundial para controle da provável pandemia da resistência microbiana. Os achados revelados neste estudo envolvendo o custo minimizado quando projetado o alcance do PGA em uma maior cobertura de leitos nos permite concluir que esta ferramenta permite maior racionalização do recurso financeiro, e a falta de direcionamento de recursos que subsidiem a execução desta ferramenta é uma falha no processo gerencial das instituições hospitalares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÁLVAREZ-LERMA, F., *et al.* A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 62, n. 4, e01825-17, 2018.

ANVISA. Diretriz nacional para elaboração de programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos em serviços de saúde. Disponível em: <http://nasecme.com.br/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude/>. Acesso em: 28 dez. 2017.

ASHIRU-OREDOPE, D., *et al.* Implementation of antimicrobial stewardship interventions recommended by national toolkits in primary and secondary healthcare sectors in England: target and start smart then focus. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n 5, p. 1408-1414, 2016.

Boletim Epidemiológico: Doença pelo novo coronavírus (COVID-19). Governo do Estado do Ceará. 2021. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/BOLETIM-COVID-19-N30_16.09.2.pdf. Acessado em: 10 de outubro de 2022.

BORAL B., *et al.* Acinetobacter Study Group. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**.v.18, n. 1, p. 19, 2019.

BRAÚNA C., *et al.* Farmacoeconomia aplicada ao tratamento medicamentoso para a COVID-19 em um hospital campanha. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v.13, n. 2, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília, 2014. 132p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, 13 maio de 1998.

BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CM-CMED nº 1, de 30 de março de 2023. Publicado em: 31/03/2023, edição 63-A, seção 1 - extra A, p. 1, DOU, imprensa nacional.

BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CM-CMED nº 13, de 27 de dezembro de 2022. Publicado em: 28/12/2022, edição 244, seção 1, p. 17, DOU, imprensa nacional.

BROLLO, N. P. **Os impactos decorrentes da pandemia ocasionados pela Covid-19 nos custos hospitalares de Unidade de Terapia Intensiva (UTI)**, 2021. Trabalho de conclusão de curso em Ciências Contábeis na Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2021.

CONOVER, W. L. *Practical Nonparametric Statistics*, 1971. John Wiley.

CRESPO-RIVAS, J.C., *et al.* Are antimicrobial stewardship interventions effective and safe in long-term care facilities? A systematic review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 10, p. 1431-1438, 2021.

DYAR, O.J., *et al.* What is antimicrobial stewardship? **Clinical Microbiology and Infection**, v 23, p. 793-798, 2017.

DE WAELE, J., *et al.* Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions - a viewpoint of experts. **Intensive Care Med**, v 46, 236 – 244, 2020.

DE WAELE, J., DERDE, L., BASSETTI, M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? **Intensive Care Medicine**. v. 47, p. 104-106, 2021.

Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, p. 96, dez 2017.

Disponível em:

<https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4?version=1.0>. Acessado em: 15 de outubro de 2022.

DRUMMOND M. Pharmacoeconomics: friend or foe? **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, n. 3, p. 44-47, 2006.

DONABEDIAN A. Evaluating the quality of medical care. 1966. **Milbank Quarterly**, v. 83, n. 4, p. 691-729, 2005.

FARIA A. Estudos Farmacoeconômicos no Brasil: onde estamos? **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v.5, n.4, p. 13-18, 2014.

FARIAS, M. B., PINTO, M. F.T. Critérios de definição de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados: uma revisão comparada. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 13, n. 3, p. 322-337, 2021.

FORAL, P.A., *et al.* Education and Communication in an Interprofessional Antimicrobial Stewardship Program. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 116, n. 9, p. 588-593, 2016.

FRANGIOTI, M.A.C., *et al.* Análise do impacto da pandemia da COVID-19 no consumo hospitalar de antimicrobianos. **Qualidade HC**, p. 40-46, 2021.

FURUKAWA, D., GRABER, C.J. Antimicrobial Stewardship in a Pandemic: Picking Up the Pieces. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 10, p. 542-544, 2021.

Guia Farmacêutico Eletrônico. Hospital Sírio-Libanês, 2023. Disponível em: <https://guiafarmacutico.hsl.org.br/Paginas/default.aspx>. Acessado em 20 de outubro de 2023.

KARIYAWASAM, R.M. *et al.* Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). **Antimicrobial resistance and infection control**, v. 11, n. 1, p. 11-45, março de 2022.

KATSIOS, C.M., *et al.* An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. **Critical care**, v. 16, n. 6, p. 216, novembro, 2012.

KHDOUR, M., *et al.* Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v 84, p. 708-715, 2018.

HOLGUÍN, H., *et al.* Intervenciones farmacéuticas y desenlaces clínicos en un programa de gerenciamiento de antimicrobianos. **Revista Chilena Infectologia**, v. 37, n. 4, p. 343-348, 2020.

HUGHES D.A. Pharmacoeconomics. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 6, p. 968-972, 2012.

HUTTNER, B. D., *et al.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! **Clinical Microbiology and Infection** v. 26, p. 808-810, 2020.

IBRAHIM, N. H., *et al.* Economic Evaluations on Antimicrobial Stewardship Programme: A Systematic Review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v 20, 397 - 406, 2017.

LUCIEN M. A. B., *et al.* Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. **International Journal of Infectious Diseases**. v. 104, p. 250-254, 2021.

LYNCH C., MAHIDA N., GRAY J. Antimicrobial stewardship: a COVID casualty? **Journal of Hospital Infection**, v. 106, p. 401-403, 2020.

MARTIN E., *et al.* Antimicrobial stewardship challenges and innovative initiatives in the acute hospital setting during the COVID-19 pandemic. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 1, p. 272-275, 2021.

MENDELSON, M. *et al.* How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. **Clinical Microbiology and Infection**, v 26, p. 447 - 453, 2020.

MICHELLI G., *et al.* The Hidden Cost of COVID-19: Focus on Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections. **Microorganisms**, 2023, v. 11, n. 5, p. 1299-1318, 2023.

- MONIZ, P., *et al.* Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: The Role of Biomarkers, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. **Advances in therapy**, v. 38, n. 1, p. 164-179, 2021.
- MONTRUCCHIO, G., *et al.* Choosing wisely: what is the actual role of antimicrobial stewardship in Intensive Care Units? **Minerva Anestesiologica**, v 85, p. 71-82, 2019.
- MOURA, E., *et al.* Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020–2022. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 105-116, 2022.
- NATHWANI, D., *et al.* Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 8, n. 35, 2019.
- NAYLOR, N. R., *et al.* Is antimicrobial stewardship cost-effective? A narrative review of the evidence. **Clinical Microbiology and Infection**, v 23, p. 806 - 811, 2017.
- O'TOOLE R. F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 12, p. 1772-1776, 2021.
- OZMA M.A., *et al.* Antibiotic therapy for pan-drug-resistant infections. **Le Infezioni in Medicina**, v. 30, n. 4, p. 525-531, 2022.
- PENNA, H. G., *et al.* Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos / Pharmacoeconomic evaluations and economical analyses: basic concepts. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 4, 265-268, 2007.
- PIERCE, J., STEVENS, M. P. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 113, p.103-108, 2021.
- RODRIGUES, F., ATHAYDE, B., DÂMASO, D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1, 1239-1247, 2010.
- SANTOS H., *et al.* Gastos públicos com internações hospitalares para tratamento da covid-19 no Brasil em 2020. **Revista de Saúde Pública**. 55-52, 2021.
- SCHOUTEN, J., *et al.* Antimicrobial stewardship in the ICU in COVID-19 times: the known unknowns. **International journal of antimicrobial agentes**, v. 58, n. 4, 2021.
- SECOLI, S. R., *et al.* Pharmacoeconomics: resultant perspective of decisions process. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10, 287-296, 2005.
- SOUSA G. J. B., *et al.* Mortality and survival of COVID-19. **Epidemiology and Infection**, v. 148, n. 123, 1–6, 2020.
- SPERNOVASILIS, N.A., KOFTERIDIS, D.P. COVID-19 and antimicrobial stewardship: What is the interplay? **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 3, p. 378-379, 2021.

TANDAN, M., *et al.* Impact of antimicrobial stewardship program on antimicrobial-resistance and prescribing in nursing homes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 29, p. 74-87, 2022.

The Sanford guide to antimicrobial therapy 2023. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy, Inc., v. 53, 2023. 339p.

TONIN, F.S., *et al.* Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions. **Pharmacy Practice (Granada)**, v. 19, n. 1, p. 2302-2312, 2021.

TROMBOLD, N., AWAD, D. The economic opportunity of departmental training during pandemic scenarios: Concepts and analyses. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 78, n. 23, p. 2164-2166, 2021.

VAN DER POL, S., *et al.* Economic Analyses of Respiratory Tract Infection Diagnostics: A Systematic Review. **Pharmacoeconomics**, v. 39, n. 12, p. 1411-1427, 2021.

WALLEY, T., HAYCOX, A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. **British journal of clinical pharmacology**, v. 43, n. 4, p. 343-348, 1997.

WANG, H., *et al.* Impact of antimicrobial stewardship managed by clinical pharmacists on antibiotic use and drug resistance in a Chinese hospital, 2010-2016: a retrospective observational study. **BMJ Open**, v. 9; n. 8, agosto de 2019.

WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em 24 de abril de 2020.

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. ATC classification index with DDDs. Oslo, 2013. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acessado em: 20 de outubro de 2023.