Alessandra Gomes Chauvin

IMPACTO DA COVID-19 NO USO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

São Paulo
2025

Alessandra Gomes Chauvin

IMPACTO DA COVID-19 NO USO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Rodrigues Marra

Coorientadora: Dra. Silvana Maria de Almeida

São Paulo

2025

Chauvin, Alessandra Gomes
Impacto da COVID-19 no uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados / Alessandra Gomes Chauvin. -- São Paulo, 2025.
xii, 48 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Impact of COVID-19 on the use of antimicrobials in hospitalized patients.*

1. COVID-19. 2. Anti-infecciosos. 3. Resistência microbiana a medicamentos. 4. Infecção hospitalar. 5. Serviço de farmácia hospitalar.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Alessandra Gomes Chauvin

IMPACTO DA COVID-19 NO USO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Presidente da banca: Prof. Dr. Alexandre Rodrigues Marra

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:
Dr. Thiago Zinsly Sampaio Camargo
Prof. Dr. Deyvid Emanuel Amgarten
Dra.Talita Rantin Belucci

Membros suplentes:
Dr. Helio Arthur Bacha
Profa. Dra. Marinês Dalla Valle Martino

Aprovada em: 22/12/2025.

Dedicatória

À minha amada família, pilar fundamental da minha jornada e fonte inesgotável de amor e força, dedico estas páginas.

Aos meus pais, Rhea Silvia, inspiração constante, e Degaule (*in memoriam*), cuja memória e ensinamentos continuam a iluminar o meu caminho. Ao meu irmão Charles, companheiro inseparável em todas as fases da vida. Ao Jack meu companheiro durante tantos anos, cuja ternura e lealdade transformaram dias difíceis em instantes de conforto e alegria - a sua lembrança permanecerá sempre viva no meu coração.

Aos meus queridos amigos, cujo apoio sincero e incentivo incondicional foram impulso essencial para que eu chegasse até aqui.

Com profunda gratidão e carinho, ofereço este trabalho a todos vocês, que fazem parte da minha história e me ajudaram a construir cada passo desta caminhada.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alexandre Marra, manifesto a mais sincera gratidão pelo incentivo constante, pela paciência e pela generosa disponibilidade ao longo desta jornada. A sua orientação foi essencial para a concretização deste trabalho.

Aos estatísticos Anderson Scorsato e Elivane Victor, reconheço a competência e o empenho, indispensáveis para o desenvolvimento desta pesquisa. A minha coorientadora Silvana Almeida e aos parceiros Tatiana Marins e André Cotia, deixo o meu apreço pelo apoio contínuo e pela colaboração sempre atenciosa.

Expresso ainda o meu carinho aos amigos Isabella Rosmino, Luiz Gustavo Lopes, Germano Prebianca, Katiuscia Pontes, Larissa de Pauli, Beatriz Monteiro, Gabriela Botelho, Brenda Zamper, Leandro dos Santos, Bárbara Barduchi, Ana Flávia Figueiró, Jessica Satie, cuja dedicação na coleta de dados e palavras de encorajamento fizeram toda a diferença neste percurso.

Não poderia deixar de destacar Roberta Gonsalez, Laura Vattimo, Fernando Alencar, Luciana Laversveiler, Alexandra Toniolo, Daniel Malheiro e Silvana Almeida, cuja valiosa contribuição na disponibilização dos dados foi essencial para a realização deste estudo.

A todos, o meu mais profundo e sincero agradecimento!

Sumário

Dedicatória v
Agradecimentos vi
Lista de figuras ix
Lista de tabelas x
Lista de abreviaturas xi
Resumo xii
1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Programas de gerenciamento de antimicrobianos 2
1.2 Pandemia de COVID-19 e resistência antimicrobiana 3
1.3 Uso de antimicrobianos durante a pandemia 3
1.4 Infecções relacionadas à assistência à saúde, e custos assistenciais hospitalares 4
1.5 O papel do farmacêutico hospitalar 4
1.6 Objetivos 4
2 MÉTODOS 6
2.1 Tipo e local de estudo 6
2.2 Período do estudo 6
2.3 População do estudo 6
2.4 Coleta de dados 7
2.4.1 Consumo de antimicrobianos 7
2.4.1.1 Dose diária definida 7
2.4.1.2 Dias de terapia 8
2.4.2 Infecções relacionadas à assistência à saúde 9
2.4.3 Avaliação de custos 11
2.4.4 Reações adversas a antimicrobianos 11
2.4.5 Atividades do farmacêutico 12
2.5 Aspectos éticos 13
2.6 Análise estatística 14
3 RESULTADOS 16
3.1 Hospitalizações e mortalidade 16
3.2 Consumo de antimicrobianos 17
3.2.1 Dose diária definida (DDD/1000 pacientes-dia) 17

3.2.2 Dias de terapia (DOT/1000 pacientes-dia) 20
3.3 Infecções relacionadas à assistência à saúde.....21
3.3.1 Infecções por *Clostridioides difficile*.....24
3.3.2 Perfil microbiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde 24
3.4 Impacto financeiro 27
3.5 Atividades do farmacêutico.....28
3.6 Reações adversas a medicamentos.....29
3.7 Modelos de regressão linear 34
4 DISCUSSÃO 37
5 CONCLUSÕES 43
6 REFERÊNCIAS.....44
Abstract
Apêndice

Lista de figuras

Figura 1. Séries temporais da média de dose diária definida do grupo carbapenêmicos 19
Figura 2. Séries temporais da média de dose diária definida do grupo glicopeptídeos 19
Figura 3. Séries temporais da média de dose diária definida de polimixina 20
Figura 4. *Heatmap* dos microrganismos multirresistentes em diferentes sítios de infecção antes e durante a pandemia 27
Figura 5. Perfil microbiológico quanto à resistência aos antimicrobianos antes e durante a pandemia 27
Figura 6. *Heatmap* das reações adversas por classe de antimicrobianos antes e durante a COVID-19 33
Figura 7. *Heatmap* das reações adversas por antimicrobianos antes e durante a COVID-19 34

Lista de tabelas

Tabela 1. Comparação dos dados de hospitalização, uso de antimicrobianos e óbitos 16
Tabela 2. Comparação do consumo de antimicrobianos em dose diária definida.....18
Tabela 3. Comparação do consumo de antimicrobianos em dias de terapia 21
Tabela 4. Infecções relacionadas à assistência à saúde entre os períodos antes e durante a COVID-19.....23
Tabela 5. Infecções por *Clostridioides difficile* entre os períodos antes e durante a COVID-19.....24
Tabela 6. Perfil microbiológico e resistência antimicrobiana por tipo de infecção – comparativo com o período pandêmico.....26
Tabela 7. Impacto financeiro hospitalar entre os períodos antes e durante a COVID-19 28
Tabela 8. Comparação da sobrecarga de trabalho para farmacêuticos antes e durante a COVID-19.....29
Tabela 9. Reações adversas a medicamentos entre os períodos antes e durante a COVID-19.....30
Tabela 10. Reações adversas aos antimicrobianos de acordo com a classificação por sistemas de órgãos 30
Tabela 11. Reações adversas por classe de antimicrobianos antes e durante a COVID-19 32
Tabela 12. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo carbapenêmicos 35
Tabela 13. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo glicopeptídeos..35
Tabela 14. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo macrolídeos.....35
Tabela 15. Modelo de regressão linear dose diária definida polimixinas 36
Tabela 16. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo equinocandinas 36
Tabela 17. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo antivirais.....36

Lista de abreviaturas

ACF	*Autocorrelation function plot*
ADF	*Augmented Dickey-Fuller*
ATC	*Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CDI	Infecção por *Clostridioides difficile (C. difficile infection)*
CVC	Cateter venoso central
DDD	Dose diária definida (*Defined daily dose*)
DOT	Dias de terapia (*Days of therapy*)
ECDC	*European Centre for Disease Prevention and Control*
ESKAPE	*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.*
EVA	Eventos relacionados à ventilação mecânica
ICS	Infecção da corrente sanguínea
IDCA	*Infectious Diseases Society of America*
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
ITU	Infecção do trato urinário
MDR	Multidroga-resistente (*Multidrug-resistant*)
OLS	*Ordinary least squares*
OMS	Organização Mundial da Saúde
PACF	*Partial autocorrelation function plot*
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PGA	Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos
RAM	Reações adversas a medicamentos
REDCap	*Research Electronic Data Capture*
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*)
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SIM	Serviço de informação sobre medicamentos
SOC	Sistema-órgão-classe (*System organ class*)
VM	Ventilação mecânica
WLS	*Weighted least squares*
WHO	*Adverse Reaction Terminology*

Resumo

Introdução: A pandemia da COVID-19 teve repercussões globais significativas nos pacientes hospitalizados, afetando diversos aspectos do atendimento hospitalar. Nesse contexto, é fundamental compreender suas implicações para aprimorar as práticas de controle e gestão na assistência. **Objetivos:** Analisar e comparar o impacto da pandemia da COVID-19 sobre o uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados, com ênfase nos aspectos terapêuticos, laboratoriais, microbiológicos e farmacoeconômicos. **Métodos:** Estudo observacional e retrospectivo, analisou pacientes adultos internados no Hospital Israelita Albert Einstein entre 2018 e 2022 que utilizaram antimicrobianos. Foram comparados os períodos pré e durante a pandemia quanto ao consumo de antimicrobianos, incidência de infecções associadas à assistência, resistência microbiana, custos hospitalares, eventos adversos e atuação clínica dos farmacêuticos. A análise utilizou dados institucionais anonimizados e métodos de estatística descritiva, séries temporais e regressões lineares. **Resultados:** No período estudado, registraram-se 268.713 internações de pacientes adultos, com aumento de hospitalizações (152.122; 56,6%) e uso de antimicrobianos (80.922; 57,2%) durante a pandemia, embora sem significância estatística. Observou-se aumento no consumo de classes de antimicrobianos como carbapenêmicos, glicopeptídeos, polimixinas e equinocandinas, associados à maior incidência de infecções relacionadas à assistência, especialmente por microrganismos multirresistentes. A mortalidade hospitalar aumentou significativamente, sobretudo entre pacientes com COVID-19. Os custos totais cresceram 39%, com destaque para os gastos com antimicrobianos (45,7%) e o custo por paciente (33,6%), sendo 5 vezes mais elevados em casos de pacientes com COVID-19 (590%). Houve maior carga de trabalho para farmacêuticos e aumento nas reações adversas a medicamentos, especialmente associadas a antimicrobianos e novos fármacos introduzidos na pandemia, como o remdesivir. **Conclusão:** A pandemia da COVID-19 gerou impactos duradouros, especialmente no aumento do consumo de antimicrobianos e no surgimento de microrganismos resistentes.

Descritores: COVID-19; Anti-infecciosos; Resistência microbiana a medicamentos; Infecção hospitalar; Serviço de farmácia hospitalar

1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana é reconhecida como uma das mais graves ameaças à saúde pública global. Caracteriza-se pela capacidade adquirida por microrganismos — incluindo bactérias, vírus, fungos e parasitas — de sobreviver e multiplicar-se mesmo na presença de medicamentos que antes eram eficazes. Este fenômeno compromete tratamentos, dificulta o controle de infecções e aumenta o risco de disseminação de patógenos resistentes.[1,2]

Estudos recentes estimam que, em 2019, mais de 1,2 milhão de mortes foram diretamente atribuídas a infecções por microrganismos resistentes, superando outras causas infecciosas relevantes, como HIV/AIDS e malária. O problema afeta não apenas a saúde dos indivíduos, mas também gera impacto econômico e social significativo, uma vez que aumenta a duração das internações, os custos assistenciais e a mortalidade associada.[3]

Diante desse cenário, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reforça a necessidade de estratégias coordenadas e sustentáveis para mitigar a expansão da resistência antimicrobiana. Entre as medidas recomendadas, destacam-se os Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA), cujo objetivo é otimizar o uso de medicamentos, garantir prescrições racionais e eficazes e reduzir o surgimento de cepas resistentes, promovendo melhores desfechos clínicos.[4]

Contudo, o quadro já preocupante agravou-se substancialmente com a pandemia de COVID-19, declarada oficialmente pela OMS em março de 2020. A incerteza inicial sobre o manejo clínico levou à ampliação do uso empírico de antimicrobianos, inclusive em situações de infecção viral. Essa prática indiscriminada contribuiu para a disseminação acelerada da resistência antimicrobiana, elevou o risco de eventos adversos e infecções hospitalares, além de aumentar significativamente os custos assistenciais. Ao mesmo tempo, a sobrecarga dos serviços de saúde expôs vulnerabilidades estruturais, prejudicando a aplicação efetiva das diretrizes de controle.[5,6]

Nos hospitais, especialmente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), o risco de infecções associadas a dispositivos invasivos, internações prolongadas e imunossupressão dos pacientes críticos aumentou a pressão seletiva para o surgimento de microrganismos multirresistentes. Esse contexto reforça a importância de

compreender como a pandemia influenciou o uso de antimicrobianos e as taxas de resistência, bem como seus reflexos nos custos e na segurança do paciente.[7]

A presente pesquisa tem como objetivo analisar os impactos da COVID-19 sobre o uso de antimicrobianos em ambientes hospitalares, abordando a relação com a resistência microbiana, as infecções nosocomiais, os custos assistenciais e o papel do farmacêutico hospitalar. Ao reunir essas evidências, pretende-se contribuir para o fortalecimento das estratégias de uso racional de antimicrobianos e para a formulação de políticas públicas mais eficazes no período pós-pandêmico.

1.1 Programas de gerenciamento de antimicrobianos

A resistência aos antimicrobianos representa um desafio persistente e crescente, com implicações para o tratamento das infecções, especialmente entre pacientes em estado crítico internados em UTIs. Nesse contexto, é frequente a necessidade do uso de antimicrobianos de amplo espectro e por períodos prolongados, prática que favorece a seleção de microrganismos resistentes.[1]

Para enfrentar essa ameaça, hospitais têm implementado o PGA, definidos pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA - *Infectious Diseases Society of America*) como um conjunto de ações coordenadas para otimizar e monitorizar o uso de agentes antimicrobianos.[8] Esses programas envolvem a revisão regular de prescrições com base em protocolos clínicos, auditorias retrospectivas e prospectivas, e acompanhamento dos desfechos relacionados ao uso. São conduzidos por equipes multidisciplinares — compostas por médicos, farmacêuticos, enfermeiros e, muitas vezes, profissionais de tecnologia da informação — que atuam de forma integrada para otimizar o uso racional dos antimicrobianos, e assim tentar melhorar indicadores de qualidade bem como resultados clínicos.[9]

Durante a pandemia de COVID-19, a efetividade desses programas foi comprometida. A elevada incidência de coinfecções, a sobrecarga hospitalar e a incerteza quanto ao manejo dessas infecções resultaram em um uso mais amplo e, frequentemente, inadequado de antimicrobianos. Essa situação enfraqueceu os esforços de uso racional e pode ter contribuído para o avanço da resistência antimicrobiana.[5,6]

1.2 Pandemia de COVID-19 e resistência antimicrobiana

A pandemia causada pela COVID-19, declarada em 12 de março de 2020, rapidamente se tornou uma crise de saúde pública de magnitude global. Estima-se que entre 5 e 20% dos infectados necessitaram de hospitalização, e até 20% desses casos precisaram de cuidados intensivos, aumentando o risco das complicações infecciosas.[10,11]

Pacientes com COVID-19 internados em UTIs apresentaram alta incidência de infecções bacterianas secundárias, associadas à ventilação mecânica (VM), longas internações e dispositivos invasivos.[12,13] Microrganismos como *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* apresentaram maior resistência, com *A. baumannii* atingindo até 100% de resistência aos carbapenêmicos e às quinolonas em alguns casos.[10,14]

O uso inadequado ou excessivo de antimicrobianos contribuiu diretamente para esse cenário, reforçando a importância da vigilância epidemiológica criteriosa como estratégia para conter a disseminação de cepas resistentes.[15]

1.3 Uso de antimicrobianos durante a pandemia

Estudos demonstram que aproximadamente 70% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 receberam antimicrobianos, chegando a 80-100% nas UTIs.[16,17] Esse uso elevado esteve relacionado às prescrições empíricas inadequadas, superlotação hospitalar e flexibilização das medidas de contenção.[18]

A OMS orienta que, em casos leves de COVID-19, o uso empírico de antimicrobianos não é indicado; em casos moderados, deve ser evitado, salvo suspeita de pneumonia bacteriana; e, em casos graves com choque séptico, a administração empírica é apropriada como parte do tratamento inicial para sepse bacteriana.[19,20]

Quanto aos antifúngicos, enquanto alguns estudos não observaram aumento significativo nas prescrições, outros[21] identificaram maior probabilidade de uso em pacientes com COVID-19. Esses achados reforçam a necessidade de fortalecer os Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos como medida para reduzir o uso inadequado e prevenir a resistência antimicrobiana.[16–18]

1.4 Infecções relacionadas à assistência à saúde, e custos assistenciais hospitalares

As infecções associadas à assistência à saúde (IRAS) comprometem desfechos clínicos e elevam custos.[22,23] Entre pacientes com COVID-19, cerca de 7% desenvolveram infecção da corrente sanguínea, taxa que nas UTIs variou entre 10 e 50%, aumentando a mortalidade em até 40%.[24]

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) foi a principal infecção hospitalar em pacientes críticos, seguida por infecções do trato urinário associadas a cateter vesical.[25]

A pandemia de COVID-19 também elevou custos assistenciais devido à necessidade de ampliar recursos, suspender cirurgias eletivas, e expandir UTIs, agravando a escassez de medicamentos, equipamentos e profissionais.[11,26,27]

1.5 O papel do farmacêutico hospitalar

Durante a pandemia, farmacêuticos hospitalares tiveram atuação essencial na gestão e na distribuição de medicamentos, no acompanhamento farmacoterapêutico e na colaboração com equipes médicas para garantir terapias seguras e eficazes.[28]

Suas funções intensificaram-se devido à escassez de fármacos e aumento da demanda, muitas vezes sem reforço no quadro de pessoal, o que gerou sobrecarga de trabalho.[29]

O uso amplo de antimicrobianos e fármacos experimentais sem comprovação científica consistente aumentou o risco de reações adversas, prolongou internações, e contribuiu para a sobrecarga dos serviços de saúde.[30,31]

1.6 Objetivos

1. Analisar e comparar o impacto da pandemia de COVID-19 sobre o uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados, com ênfase nos aspectos terapêuticos, laboratoriais, microbiológicos e farmacoeconômicos;

2. Comparar o consumo de antimicrobianos antes e durante a pandemia de COVID-19 por meio das métricas “dose diária definida por 1.000 pacientes-dia”, e “dias de terapia por 1000 pacientes-dia”;

3. Comparar a incidência das infecções hospitalares por microrganismos multirresistentes antes e durante a pandemia de COVID-19;

4. Comparar a incidência das infecções por *Clostridioides difficile* antes e durante a pandemia de COVID-19;

5. Comparar o impacto da pandemia de COVID-19 nos custos hospitalares;

6. Comparar a ocorrência de reações adversas relacionadas aos antimicrobianos antes e durante a pandemia de COVID-19;

7. Comparar óbito intra-hospitalar antes e durante a pandemia de COVID-19, bem como identificar se estes óbitos, apresentavam o diagnóstico de COVID-19;

8. Comparar o impacto da pandemia de COVID-19 nas atividades clínicas do farmacêutico.

2 MÉTODOS

2.1 Tipo e local de estudo

Estudo observacional e retrospectivo realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, localizado em São Paulo, Brasil. É um hospital privado de grande porte com reconhecimento internacional pela excelência em atendimento. Conta com cerca de 950 leitos, dos quais aproximadamente 60 são destinados à UTI para adultos.

A instituição é mantida pela Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein, uma organização sem fins lucrativos voltada para a saúde, educação e pesquisa. Com sede em São Paulo, a sociedade administra uma rede diversificada que oferece serviços desde a atenção primária até a terciária, atuando tanto no sistema privado quanto no público. Atualmente, são 40 unidades de saúde, principalmente no estado de São Paulo.

O hospital se destaca como referência em diversas especialidades, incluindo cardiologia, pneumologia, ortopedia e oncologia, além de contar com programa de transplantes de órgãos, e atendimento especializado em pediatria e neonatologia.

2.2 Período do estudo

O período analisado compreendeu de janeiro de 2018 a dezembro de 2022. O intervalo entre fevereiro de 2020 e dezembro de 2022 foi considerado o período da pandemia de COVID-19.

2.3 População do estudo

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, hospitalizados durante o período do estudo e aqueles que utilizaram ao menos uma classe de antimicrobianos. Pacientes com diagnóstico de COVID-19 foram identificados por meio de testes laboratoriais, como reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR - *reverse transcription polymerase chain reaction*) ou painel molecular Biofire®. Foram excluídos os pacientes internados nas unidades de Pediatria e Neonatologia, e menores de 18 anos.

2.4 Coleta de dados

Foi desenvolvido um banco de dados na plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap), no qual as informações foram registradas e organizadas de forma segura. A ferramenta oferece interface intuitiva, flexibilidade na criação de formulários e conformidade com padrões de confidencialidade.[32]

2.4.1 Consumo de antimicrobianos

O monitoramento foi realizado mensalmente e anualmente com base nos dados de consumo de antimicrobianos da farmácia hospitalar e sistemas eletrônicos, utilizando as métricas definidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme a Nota Técnica GVIMS/GGTES nº 05/2017.[33]

A OMS preconiza o uso da dose diária definida (DDD - *defined daily dose*) como unidade padronizada para a realização de estudos comparativos do consumo de antimicrobianos entre diferentes instituições de saúde ou localidades. As doses diárias padrão para os antimicrobianos estabelecidas pela OMS são revisadas regularmente e foram obtidas a partir do índice *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD).[34]

2.4.1.1 Dose diária definida

A métrica DDD é definida como a dose média diária de manutenção de um antimicrobiano para um adulto de 70kg, utilizada habitualmente para a indicação terapêutica principal, expressa em gramas. É uma métrica padronizada, recomendada pela OMS, e adotada pela ANVISA para comparações de consumo entre unidades, períodos ou instituições.[33,34]

DDD/1000 pacientes-dia = (Consumo em gramas × 1000) ÷ (DDI × nº de pacientes-dia). Onde: DDI = dose diária em grama preconizada para determinado medicamento.

2.4.1.2 Dias de terapia

A métrica dias de terapia (DOT - *days of therapy*) corresponde ao número de dias em que um paciente recebeu qualquer dose de determinado antimicrobiano — cada antimicrobiano presente em um dia de internação conta como um DOT. Por exemplo, se um paciente utilizou três antimicrobianos por 10 dias, o total seria 30 DOTs. É considerada pela ANVISA como a métrica mais adequada para avaliar o impacto clínico dos programas de gerenciamento (PGA).[33,34]

DOT/1000 pacientes-dia = (Dias de terapia × 1000) ÷ nº de pacientes-dia

Foram avaliadas as seguintes classes terapêuticas dos antimicrobianos conforme o quadro 1.

Quadro 1. Classes terapêuticas dos antimicrobianos

Categoria	Classe terapêutica	Fármacos
Antibacterianos	Cefalosporinas	1ª geração: cefalotina, cefazolina 2ª geração: cefuroxima, cefoxitina 3ª geração: ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima 4ª geração: cefepime 5ª geração: ceftarolina
	Penicilinas	Amoxicilina, ampicilina, oxacilina
	Penicilinas associadas a inibidores de β-lactamase	Amoxicilina + clavulanato Ampicilina + sulbactam Piperacilina + tazobactam
	Cefalosporinas associadas a inibidores de β-lactamase	Ceftazidima + avibactam Ceftolozane + tazobactam
	Carbapenêmicos	Meropenem, ertapenem, imipenem
	Monobactâmicos	Aztreonam
	Quinolonas (fluoroquinolonas)	Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino
	Macrolídeos	Azitromicina, claritromicina
	Aminoglicosídeos	Amicacina, gentamicina
	Lincosamidas	Clindamicina
	Glicopeptídeos	Vancomicina, teicoplanina
	Oxazolidinonas	Linezolida
	Polimixinas	Polimixina B
	Glicilciclinas	Tigeciclina
	Lipopeptídeos	Daptomicina
	Derivados imidazólicos	Metronidazol
	Sulfonamidas	Sulfametoxazol + trimetoprima
Antifúngicos	Polienos (anfotericinas)	Anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal
	Triazóis	Fluconazol, voriconazol
	Equinocandinas	Anidulafungina, caspofungina, micafungina
Antivirais	Análogos de nucleosídeos e outros antivirais	Aciclovir, ganciclovir, oseltamivir, remdesivir

2.4.2 Infecções relacionadas à assistência à saúde

As densidades de incidência das principais IRAS foram quantificadas e fornecidas pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) ao longo do período do estudo. As infecções avaliadas incluíram:

- PAV por 1000 ventiladores/dia: infecção pulmonar diagnosticada em pacientes submetidos à VM invasiva por 48 horas ou mais;

$$\text{PAV} = \frac{\text{Número de casos de PAV}}{\text{Total de dias de ventilação mecânica}} \times 1000$$

• Infecção do trato urinário (ITU) associada à sonda vesical de demora por 1000 cateteres-dia: infecção urinária em pacientes com uso contínuo de cateter vesical por período superior a 48 horas;

$$\text{ITU} = \frac{\text{Número de ITU associadas a cateter}}{\text{Total de dias de uso de cateter urinário}} \times 1000$$

• Infecção da corrente sanguínea (ICS) associada ao cateter venoso central (CVC) por 1000 cateteres-dia: infecção diagnosticada em pacientes com uso de CVC por tempo prolongado, sem outra fonte de infecção identificada.

$$\text{ICS-CVC} = \frac{\text{Número de ICS associadas a CVC}}{\text{Total de dias de uso de CVC}} \times 1000$$

• Infecções por *Clostridioides difficile* (CDI – *C. difficile infection*): densidade de incidência das infecções hospitalares causadas por *Clostridioides difficile* por 10.000 pacientes-dia.

$$\text{CDI} = \frac{\text{número de casos CDI}}{\text{total de dias-paciente}} \times 10\,000$$

Além disso, os microrganismos isolados nas culturas clínicas desses pacientes foram analisados quanto ao perfil de resistência. Foram classificados como multidroga-resistente (MDR - *multidrug-resistant*) aqueles que apresentaram resistência a pelo menos um agente antimicrobiano em três ou mais classes distintas de antimicrobianos, conforme os critérios definidos pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), “resistentes” aqueles microrganismos que apresentaram resistência a pelo menos um antimicrobiano. Os “não resistentes” ou “sensíveis” não apresentaram resistência a nenhum antimicrobiano de acordo com o antibiograma.[35]

Com o objetivo de aprimorar a organização e a análise dos dados, e considerando a relevância clínica e o elevado potencial de resistência antimicrobiana, optamos por destacar separadamente as bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*.[36]

2.4.3 Avaliação de custos

Foi realizada uma avaliação do impacto da pandemia de COVID-19 sobre os custos hospitalares, por meio de uma análise comparativa entre os períodos antes e durante a pandemia. Os valores foram expressos em reais (R$) e a análise considerou as seguintes dimensões:

- Custo total da internação: valor integral associado ao período de internação de cada paciente, desde a admissão hospitalar até a alta, abrangendo todos os serviços e insumos utilizados;
- Custos relacionados ao uso de antimicrobianos: despesas específicas com uma ou mais classes de agentes antimicrobianos administrados ao longo de toda a internação;
- Estratificação por COVID-19: segmentação dos custos para pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, permitindo análise direcionada do impacto da doença sobre os gastos assistenciais.

Os dados financeiros foram extraídos e quantificados pelo setor de Economia da Saúde da própria instituição, responsável pelo fornecimento das informações utilizadas na análise.

2.4.4 Reações adversas a antimicrobianos

As reações adversas a medicamentos (RAM) associadas ao uso de antimicrobianos foram monitoradas por meio dos registros do Serviço de Informação sobre Medicamentos (SIM), setor institucional responsável pelas atividades de farmacovigilância. A classificação dos eventos foi realizada segundo a terminologia padronizada da OMS – WHO *Adverse Reaction Terminology* (WHO-ART), que organiza as RAM em 32 categorias clínicas por sistema-órgão-classe (SOC – *system organ class*).

Essa estrutura permite uma análise sistemática, padronizada e comparável entre diferentes medicamentos, populações e contextos clínicos.[37]

A classificação consiste nos seguintes sistemas:

- Distúrbios do tecido cutâneo;
- Distúrbios dos sistemas renal e urinário;
- Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo;
- Distúrbios vasculares;
- Distúrbios do sistema imunológico;
- Distúrbios hepatobiliares;
- Distúrbios gastrintestinais;
- Distúrbios respiratórios, torácico e do mediastino;
- Distúrbios do sistema nervoso;
- Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético;
- Distúrbios psiquiátricos;
- Apresenta distúrbios gerais e condições no local da administração; e
- Outros distúrbios.

Durante o período analisado, foram quantificados os relatos de RAM envolvendo antimicrobianos, com identificação dos princípios ativos relacionados, da respectiva classificação por sistema-órgão-classe e dos principais sinais e sintomas clínicos associados.

2.4.5 Atividades do farmacêutico

Foi realizada uma análise quantitativa e comparativa das atividades clínicas desempenhadas por farmacêuticos antes e durante a pandemia de COVID-19. A investigação teve como base os registros sistematizados de atividades e o número de profissionais atuantes no período em questão.

A farmácia clínica do Hospital Israelita Albert Einstein é composta por aproximadamente 50 farmacêuticos clínicos, distribuídos por áreas de especialidade médica e setores assistenciais, tais como: clínica médica, clínica cirúrgica, unidades de terapia intensiva, semi-intensiva, setor materno-infantil e unidades de pacientes crônicos. Cada área assistencial conta com um farmacêutico clínico responsável, que atua de forma contínua no monitoramento das terapias medicamentosas, realização de

intervenções clínicas e suporte à equipe de saúde. O serviço funciona de forma ininterrupta (24 horas por dia), com atuação tanto na validação eletrônica de prescrições médicas quanto presencialmente à beira-leito, em colaboração com a equipe multiprofissional.

As atividades analisadas compreenderam o escopo completo da atuação clínica farmacêutica, incluindo:

- Revisão e validação de prescrições médicas;
- Ajustes de doses e esquemas terapêuticos com base em parâmetros clínico-laboratoriais;
- Intervenções para prevenção de reações adversas e interações medicamentosas;
- Participação em discussões clínicas multiprofissionais;
- Educação em saúde e orientação técnica a profissionais da equipe assistencial; e
- Acompanhamento farmacoterapêutico contínuo de pacientes internados, com foco na segurança e eficácia do tratamento medicamentoso.

Esse conjunto de atividades foi quantificado e comparado entre os períodos pré-pandemia e durante a pandemia, permitindo avaliar o impacto da COVID-19 sobre a atuação clínica farmacêutica no ambiente hospitalar.

2.5 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, SGPP número 5182 e CAAE número 58696022.3.0000.0071. Os dados coletados foram anonimizados, e os números dos prontuários dos pacientes foram de-identificados para preservar a confidencialidade, seguindo a Lei Geral de Proteção de Dados. Houve isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2.6 Análise estatística

Incialmente foram realizadas análises gráficas e de decomposição das séries temporais das variáveis longitudinais para identificação da existência de tendência e sazonalidade nos dados. Os testes de Cox-Stuart e Fisher's foram utilizados para verificar a significância das tendências e sazonalidades encontradas, respectivamente. Os testes de *Augmented Dickey-Fuller* (ADF) foram empregados para verificação da estacionariedade da série, assim como análises gráficas de autocorrelação e de autocorrelação parcial. Pontos de quebra da série temporal foram verificados por meio da estatística F.

Referente as demais análises, para a construção das tabelas e figuras, os dados foram descritos considerando a média, o desvio padrão, mínimo, máximo, mediana e quartis para as variáveis quantitativas. Para as variáveis qualitativas foram consideradas por frequências.[38] A comparação entre as variáveis desfecho e as variáveis quantitativas foi efetuada pelo teste de Mann-Whitney ou teste *t* de Student, a depender da distribuição de probabilidade do conjunto de dados.[38,39]

Os modelos de regressão linear, com métodos de estimação *ordinary least squares* (OLS) e *weighted least squares* (WLS), foram utilizados para verificar a significância de algumas variáveis explicativas sobre as variáveis das séries temporais de DDD e DOT de grupo de antimicrobianos.[40] Foram realizados os modelos de regressão linear para as variáveis respostas: consumo antimicrobianos (DDD/DOT) de cefalosporinas, macrolídeos, carbapenêmicos, polimixinas, glicopeptídeos, equinocandinas e antivirais. As variáveis explicativas testadas foram:

- Número de pacientes hospitalizados;
- Número de pacientes hospitalizados em uso de antimicrobianos;
- Número de pacientes com COVID-19 e em uso de antimicrobianos;
- Infecções hospitalares (incluindo ITU, ICS, PAV);
- Infecções hospitalares multirresistente;
- Infecções hospitalares por bactérias ESKAPE;
- Infecções hospitalares por *Clostridioides difficile*;
- Custos hospitalares;
- Reações adversas a antimicrobianos;
- Atividades do farmacêutico;

- Óbitos hospitalares; e
- Óbitos hospitalares por COVID-19.

O método de seleção de variáveis "*stepwise*" e os diagnósticos dos resíduos dos modelos foram aplicados para auxiliar na seleção dos modelos, assim como os teste de Durbin-Watson e teste de Breusch-Pagan. A estatística de Durbin-Watson (DW)[40] é um teste estatístico utilizado em regressão linear para detectar a presença de autocorrelação nos resíduos de um modelo. O teste de Breusch-Pagan é um teste estatístico utilizado para verificar se há heteroscedasticidade em um modelo de regressão linear.[41,42] A correlação entre os resíduos pode violar o pressuposto dos modelos de regressão linear. Para solucionar o problema, utilizou-se uma técnica matemática de diferenciação dos dados. A diferenciação consiste em calcular a diferença entre valores consecutivos da série original. Em alguns casos foi necessário aplicar duas diferenciações. Como exemplo, o mês de janeiro pode estar relacionado com o mês de fevereiro (1ª diferenciação), conforme apresentado no modelo de regressão linear de consumo de glicopeptídeos e por continuar mantendo essa correlação foi necessária uma 2ª diferenciação conforme demonstrado no material suplementar. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.[43] O nível de significância adotado para essas análises foi de 5%. As análises foram executadas na linguagem computacional R versão 4.1.1.[44]

3 RESULTADOS

3.1 Hospitalizações e mortalidade

Durante o período de estudo, registraram-se aproximadamente 268.713 internações de pacientes adultos na nossa instituição. Verificou-se um aumento no número total de hospitalizações durante a pandemia (152.122; 56,6%) em relação ao período anterior (116.591; 43,4%), embora sem diferença estatisticamente significativa (p=0,586). Também foi observado um acréscimo no número de pacientes em uso de antimicrobianos, passando de 60.502 (42,8%) antes da pandemia para 80.922 (57,2%) durante o período pandémico, igualmente sem significância estatística (p=0,399).

A soma dos números mensais de pacientes-dia apresentou uma pequena elevação na fase pandêmica (543.500; 56,7%) quando comparado ao período anterior (415.252; 43,3%), com uma mediana de 15.971 (14.426 - 18.087) antes da pandemia e 15.860 (14.619 - 17.516) durante a pandemia, sem diferença estatística relevante (p=0,706).

No total, 6.936 pacientes com diagnóstico de COVID-19 utilizaram antimicrobianos durante a hospitalização no período do estudo. O número de óbitos foi significativamente maior na pandemia (1.494; 63,4%) em comparação com o período anterior (861; 36,6%), com diferença estatisticamente significativa (p<0,001). Destes, 449 mortes (30,1%) ocorreram entre pacientes com diagnóstico de COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação dos dados de hospitalização, uso de antimicrobianos e óbitos

Variáveis	Antes da COVID-19	Durante COVID-19	Valor-p
	n (%)	n (%)	
Pacientes hospitalizados	116.591 (43,4)	152.122 (56,6)	0,586
Pacientes hospitalizados em uso de antimicrobianos	60.502 (42,8)	80.922 (57,2)	0,399
Pacientes/dia	415.252 (43,3)	543.500 (56,7)	0,706
Pacientes hospitalizados com COVID-19 e em uso de antimicrobianos	-	6.936	-
Total de óbitos	861 (36,6)	1.494 (63,4)	<0,001
Óbitos nos pacientes com COVID-19	-	449 (30,1)	-

Valor-p = teste de Mann-Whitney; teste *t* de Student (nível de significância de 5%).

3.2 Consumo de antimicrobianos

3.2.1 Dose diária definida (DDD/1000 pacientes-dia)

Durante a pandemia de COVID-19, observou-se um aumento significativo no consumo de diversas classes de antimicrobianos (Tabela 2).

O uso total de cefalosporinas manteve-se estável (p=0,207), com medianas de 46,1 (44,89–47,66) antes e 46,9 (45,22–48,97) durante a pandemia. As cefalosporinas de 1ª e 2ª geração apresentaram redução, embora sem significância estatística (p=0,061), com mediana de 57,9 (55,37–59,92) para 54,9 (48,30–59,36). Já as cefalosporinas de 3ª a 5ª geração tiveram aumento significativo (p=0,028), com mediana passando de 39,7 (37,45–41,50) para 42,1 (38,16–48,60). As cefalosporinas associadas a inibidores de β-lactamases apresentaram crescimento expressivo (p<0,001), com a mediana subindo de 1,2 (0–4,21) para 13,3 (11,12–15,89). Houve também aumento no uso de carbapenêmicos (p<0,001), com mediana de 27,0 (23,6–29,7) para 30,9 (28,4–34,0), e de glicopeptídeos (p<0,001), cuja mediana passou de 39,3 (35,2–43,0) para 49,2 (45,5–56,0).

Com base na análise de séries temporais das médias de DDD, incluindo a decomposição em ruído, tendência e sazonalidade, as figuras 1 e 2 mostram que o uso tanto dos carbapenêmicos quanto dos glicopeptídeos sofreu variações ao longo do tempo. Essas séries são caracterizadas por não serem estacionárias, apresentando uma tendência de aumento contínuo nos últimos anos. Observa-se também um padrão sazonal recorrente em determinados períodos, além de pontos de quebra significativos, os quais coincidem com o período da pandemia de COVID-19, sugerindo forte influência desse evento no comportamento de uso dessas duas classes de antimicrobianos.

O consumo de polimixina B aumentou significativamente (p<0,001), com a mediana elevando-se de 4,6 (3,6–6,39) para 14,4 (8,59–24,69), assim como o de equinocandinas (p<0,001), de 17,7 (14,3–20,7) para 26,5 (22,5–31,3).

Na figura 3, referente à série temporal das polimixinas, observa-se uma tendência significativa de aumento no uso ao longo do tempo, caracterizando a série como não estacionária — ou seja, o consumo não se manteve constante. Além disso, os pontos de quebra identificados em outubro de 2020 e outubro de 2021 sugerem uma

forte relação com a pandemia de COVID-19, indicando que o contexto pandêmico impactou diretamente o aumento do uso dessa classe de antimicrobiano.

Não houve diferença significativa no consumo de macrolídeos (p=0,128) e triazólicos (p=0,166), com medianas semelhantes entre os períodos. Por outro lado, o uso de antivirais foi reduzido (p=0,020), com mediana caindo de 4,1 (3,3–5,9) para 3,1 (1,6–6,2).

Tabela 2. Comparação do consumo de antimicrobianos em dose diária definida

Antimicrobianos	**Antes da COVID-19 (Média ± DP)**	**Durante COVID-19 (Média ± DP)**	**Valor-p**
Classe cefalosporinas			
Média ± DP	46,3 ± 2,1	47,21 ± 3,0	
Mediana [IIQ]	**46,1 [44,8 - 47,6]**	**46,9 [45,2 - 48,9]**	0,207
Cefalosporina de 1º e 2ª geração (cefazolina, cefalotina, cefuroxime)			
Média ± DP	57,2 ± 5,2	52,1 ± 10,4	
Mediana [IIQ]	**57,8 [55,3 - 59,9]**	**54,8 [48,3 - 59,3]**	0,061
Cefalosporina de 3º e 4º e 5º (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefepime, ceftarolina)			
Média ± DP	39,7 ± 2,7	44,2 ± 7,6	
Mediana [IIQ]	**39,7 [37,4 - 41,5]**	**42,1 [38,1 - 48,60-]**	0,028
Cefalosporina + Inibidores de B-lactamase			
Média ± DP	2,4 ± 2,8	13,2 ± 4,6	
Mediana [IIQ]	**1,1 [0 - 4,2]**	**13,3 [11,1 - 15,8]**	<0,001
Macrolídeos			
Média ± DP	20,1 ± 3,3	28,1 ± 15,8	
Mediana [IIQ]	**19,3 [18,0 - 22,7]**	**24,3 [16,5 - 32,5]**	0,128
Carbapenêmicos		.	
Média ± DP	26,8 ± 4,0	31,4 ± 4,4	
Mediana [IIQ]	**26,9 [23,6 - 29,7]**	**30,8 [28,4 - 34,0]**	<0,001
Glicopeptídeos			
Média ± DP	39,2 ± 4,8	52,5 ± 11,4	
Mediana [IIQ]	**39,2 [35,2 - 43,0]**	**49,1 [45,5 - 56,0]**	<0,001
Polimixina B			
Média ± DP	5,1 ± 2,9	19,1 ± 14,7	
Mediana [IIQ]	**4,6 [3,6 - 6,3]**	**14,4 [8,5 - 24,6]**	<0,001
Equinocandinas			
Média ± DP	17,0 ± 5,1	28,4 ± 9,6	
Mediana [IIQ]	**17,6 [14,3 - 20,7]**	**26,5 [22,5 - 31,3]**	<0,001
Antifúngicos triazólicos			
Média ± DP	**15,5± 3,3**	**17,0 ± 4,6**	*0,166
Mediana [IIQ]	15,7 [13,2 - 18]	16,2 [14,0 - 19,8]	
Antivirais			
Média ± DP	8,8 ± 10,9	4,8 ± 6,1	
Mediana [IIQ]	**4,1 [3,3 - 5,9]**	**3,0 [1,6 - 6,2]**	0,020

DDD/1000 pacientes-dia antes e durante a COVID-19; valor-p = teste de Mann-Whitney ou * teste *t* de Student (nível de significância de 5%); negrito: medida descritiva preferencial para interpretação de acordo com a distribuição da variável; IIQ: intervalo interquartil (1º e 3º quartis); DP: desvio padrão.

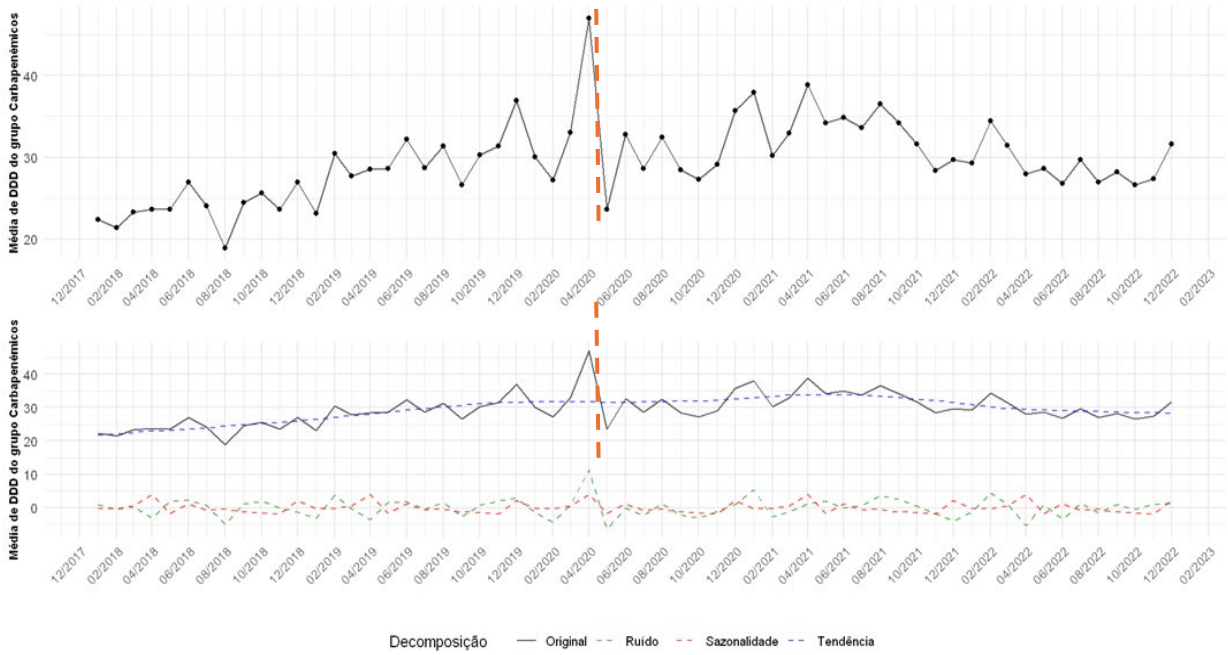


Figura 1. Séries temporais da média de dose diária definida do grupo carbapenêmicos

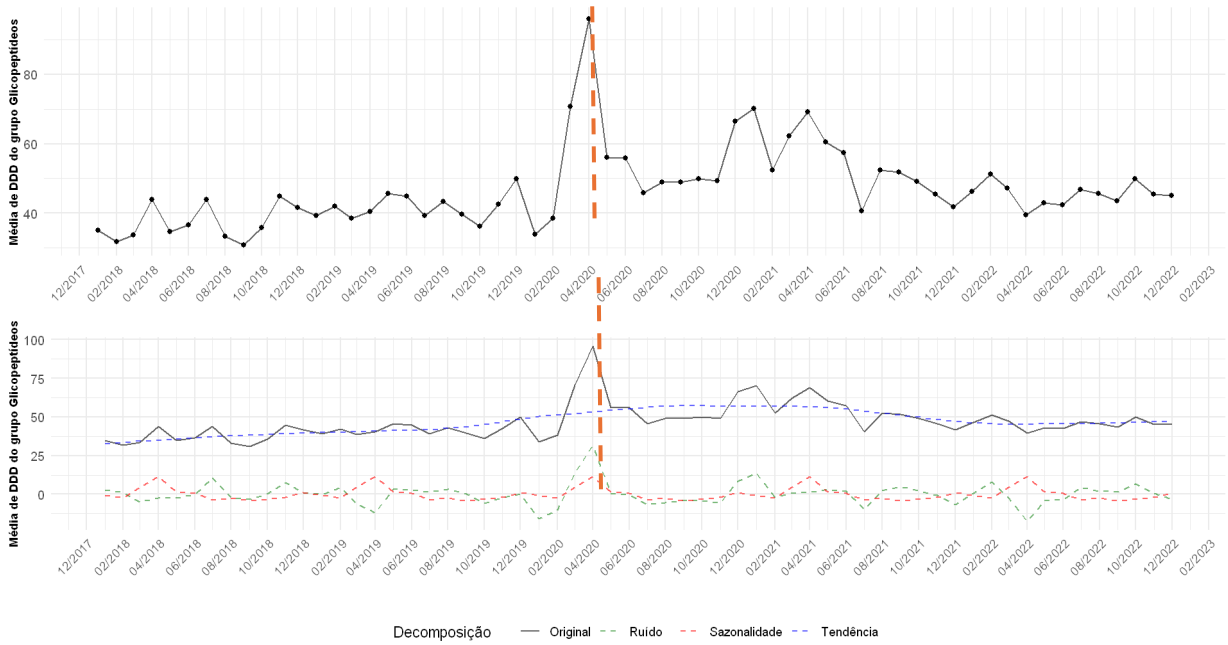


Figura 2. Séries temporais da média de dose diária definida do grupo glicopeptídeos

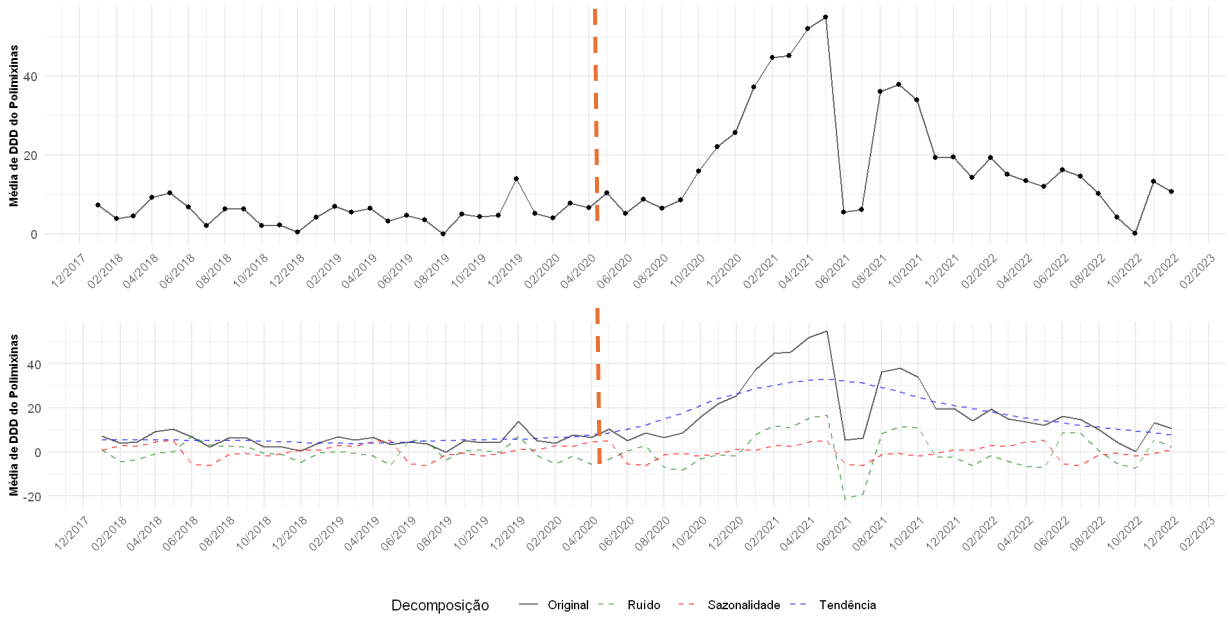


Figura 3. Séries temporais da média de dose diária definida de polimixina

3.2.2 Dias de terapia (DOT/1000 pacientes-dia)

De forma semelhante ao DDD, os dados de DOT demonstraram um aumento significativo no uso de antimicrobianos durante a pandemia (Tabela 3).

O uso total de cefalosporinas permaneceu estável (p=0,963), com média de 52,7 ± 2,1 antes e 52,7 ± 3,2 durante. No entanto, o uso de cefalosporinas de 1ª e 2ª geração reduziu-se significativamente (p<0,001), com mediana de 75,3 (73,2–80,0) para 68,5 (58,3–73,8), enquanto o de cefalosporinas de 3ª a 5ª geração aumentou (p<0,001), com mediana de 38,8 (37,4–40,7) para 43,4 (39,2–50,6).

As cefalosporinas com inibidores de β-lactamase também apresentaram aumento significativo (p<0,001), com mediana de 0,7 (0–3,2) para 11,8 (9,1–14,1). O consumo de carbapenêmicos cresceu de 31,6 (29,2–34,7) para 38,3 (35,0–40,7) (p < 0,001), e o de glicopeptídeos de 39,1 (33,8–42,9) para 50,7 (47,8–55,3) (p<0,001).

Houve aumento importante no uso de polimixina B (p<0,001), com mediana de 4,3 (3,6–5,4) para 11,1 (6,7–17,9), e de equinocandinas (p<0,001), com média de 9,6 ± 2,4 para 14,2 ± 4,2. O consumo de triazólicos manteve-se estável (p=0,164), com média de 11,4 ± 2,3 antes e 12,3 ± 2,4 durante. Já os antivirais tiveram redução significativa (p<0,001), com mediana de 8,1 (6,4–9,8) para 4,9 (3,2–7,5).

Tabela 3. Comparação do consumo de antimicrobianos em dias de terapia

Antimicrobianos	Antes da COVID-19 (Média ± DP)	Durante COVID-19 (Média ± DP)	Valor-p
Classe cefalosporinas		.	
Média ± DP	**52,7 ± 2,1**	**52,7 ± 3,1**	*0,963
Mediana [IIQ]	52,6 [51,2 - 54,1]	52,0 [50,8 - 54,5]	
Cefalosporina de 1º e 2ª geração (cefazolina, cefalotina, cefuroxima)			
Média ± DP	75,3 ± 5,0	64,4 ± 12,7	
Mediana [IIQ]	**75,3 [73,2 - 80,0]**	**68,5 [58,3 - 73,8]**	<0,001
Cefalosporina de 3º e 4º e 5º (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefepime, ceftarolina)			
Média ± DP	39,1 ± 2,5	45,7 ± 8,2	
Mediana [IIQ]	**38,7 [37,4 - 40,7]**	**43,3 [39,2 - 50,6]**	<0,001
Cefalosporina + inibidores de B-lactamase		.	
Média ± DP	1,7 ± 2,0	11,9 ± 3,6	
Mediana [IIQ]	**0,6 [0 - 3,2]**	**11,8 [9,1 - 14,1]**	<0,001
Macrolídeos		.	
Média ± DP	13,6 ± 2,3	18,7 ± 9,9	
Mediana [IIQ]	**13,1 [12,3 - 14,9]**	**16,4 [10,6 - 22,3]**	0,143
Carbapenêmicos		.	
Média ± DP	32,7 ± 4,6	38,1 ± 5,3	
Mediana [IIQ]	**31,5 [29,2 - 34,7]**	**38,3 [35,0 - 40,7]**	<0,001
Glicopeptídeos		.	
Média ± DP	38,7 ± 5,7	53,2 ±8,1	
Mediana [IIQ]	**39,1 [33,8 - 42,9]**	**50,7 [47,8 - 55,3]**	<0,001
Polimixina B		.	
Média ± DP	4,4 ± 1,7	13,8 ± 10,1	
Mediana [IIQ]	**4,3 [3,61 - 5,4]**	**11,12 [6,79 - 17,9]**	<0,001
Equinocandinas			
Média ± DP	**9,6 ± 2,3**	**14,1 ± 4,2**	*<0,001
Mediana [IIQ]	9,8 [8,1 - 11,5]	13,5 [10,7 - 16,7]	
Antifúngicos triazólicos			
Média ± DP	**11,3 ± 2,3**	**12,2 ± 2,4**	*0,164
Mediana [IIQ]	11,6 [9,5 - 13,2]	12,1 [10,4 - 13,4]	
Antivirais			
Média ± DP	8,9 ± 3,3	5,9 ± 3,6	
Mediana [IIQ]	**8,0 [6,4 - 9,8]**	**4,8 [3,2 - 7,5]**	<0,001

DOT/1000 pacientes-dia antes e durante a COVID-19; valor-p = teste de Mann-Whitney ou * teste *t* de Student (nível de significância de 5%); negrito: medida descritiva preferencial para interpretação de acordo com a distribuição da variável; IIQ: intervalo interquartil (1º e 3º quartis); DP: desvio padrão.

3.3 Infecções relacionadas à assistência à saúde

Os dados apresentados na tabela 4 evidenciam alterações significativas nas IRAS entre os períodos antes e durante a pandemia de COVID-19. Observou-se um aumento no número dessas infecções, passando de 40 casos (77,5%) antes da pandemia para 138 casos (22,5%) durante a pandemia, com a mediana de infecções de 2,0 (IIQ: 0,75–2,25) para 3,5 (IIQ: 2,00–5,00), diferença estatisticamente significativa (p<0,001).

No que se refere às infecções associadas aos dispositivos invasivos, a densidade de incidência de PAVs passou de uma média de 0,7 ± 2,16 antes da pandemia para 1,0 ± 1,30 durante a pandemia (p=0,016), sugerindo uma elevação relevante nesse tipo de infecção. As infecções por microrganismos do grupo ESKAPE também aumentaram, de 21 casos (26,6%) para 58 casos (73,4%) durante a pandemia).

A densidade de incidência de infecção primária da corrente sanguínea associada ao CVC aumentou de uma média de 0,2 ± 0,2 no período antes da pandemia para 0,4 ± 0,3 durante a pandemia. De forma semelhante, a densidade de incidência de infecção do trato urinário associada ao cateter vesical de demora passou de 0,3 ± 0,6 para 0,4 ± 0,4. No entanto, em ambas as situações, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os períodos (p=0,216 e p=0,453, respetivamente).

Tabela 4. Infecções relacionadas à assistência à saúde entre os períodos antes e durante a COVID-19

Variáveis	Total antes COVID-19 n (%)	Antes da COVID-19	Total durante COVID-19 n (%)	Durante COVID-19	Valor-p
Nº infecções relacionadas à assistência à saúde	40 (77,5)		138 (22,5)		
Mediana [IIQ]		**2,0 [0,75 - 2,2]**		**3,5 [2,0 - 5,0]**	<0,001
Densidade de incidência de infecções da corrente sanguínea por 1000 cateteres-dia	-		-		
Média ± DP		0,286 ± 0,287		0,402 ± 0,328	
Mediana [IIQ]		**0,25 [0,000 - 0,497]**		**0,345 [0,167 - 0,612]**	0,216
Densidade de incidência de infecções do trato urinário por 1000 cateteres-dia	-		-		
Média ± DP		0,35 ± 0,61		0,40 ± 0,49	
Mediana [IIQ]		**0,00 [0,00 - 0,835]**		**0,00 [0,00 - 0,737]**	0,453
Densidade de incidência por 1000 ventiladores-dia	-		-		
Média ± DP		0,72 ± 2,16		1,08 ± 1,30	
Mediana [IIQ]		**0,0 [0,00 - 0,00]**		**0,35 [0,000 - 1,97]**	0,016
Infecções microrganismos do grupo ESKAPE	21 (26,6)		58 (73,4)		
Média ± DP		0,83 ± 0,91		1,80 ± 1,92	
Mediana [IIQ]		**1,00 [0,00 - 1,00]**		**1,00 [1,00 - 2,25]**	0,027

Valor-p = teste de Mann-Whitney ou * teste *t* de Student (nível de significância de 5%); negrito: medida descritiva preferencial para interpretação de acordo com a distribuição da variável; IIQ: intervalo interquartil (1º e 3º quartis); DP: desvio padrão.

3.3.1 Infecções por *Clostridioides difficile*

Observou-se uma redução estatisticamente significativa de infecções por *Clostridioides difficile*. A média mensal de casos passou de 9,3 ± 3,5 no período antes da pandemia para 7,3 ± 3,4 durante a pandemia, com uma mediana que também diminuiu de 9 [6 – 12,5] para 6 [5 – 9,5] (p=0,022).

A densidade de incidência de infecções por *C. difficile* por 10.000 pacientes-dia registrou uma diminuição expressiva e significativa: de uma média de 6,4 ± 2,4 para 4,3 ± 1,8 (p<0,001). A mediana da taxa caiu de 6,1 [4,4 – 8,8] para 3,9 [3,2 – 5,4], reforçando esta tendência decrescente. (Tabela 5)

Tabela 5. Infecções por *Clostridioides difficile* entre os períodos antes e durante a COVID-19

Variáveis	Total antes da COVID-19 n (%)	Antes da COVID-19	Total durante COVID-19 n (%)	Durante COVID-19	Valor-p
Infecções por *C. difficile*	242 (49,4)		248 (50,6)		
Densidade de incidência de infecções por *C. difficile* por 10.000 pacientes-dia	-		-		
Média ± DP		**6,4 ± 2,4**		**4,3 ± 1,8**	*<0,001

Valor-p = teste de Mann-Whitney ou * teste *t* de Student (nível de significância de 5%); negrito: medida descritiva preferencial para interpretação de acordo com a distribuição da variável; DP: desvio padrão.

3.3.2 Perfil microbiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde

Com base nos dados apresentados na tabela 6, figuras 4 e 5, observou-se uma evolução preocupante do perfil de resistência bacteriana no período pós-pandêmico. Destaca-se o aumento expressivo de casos de infecções multirresistentes, sobretudo nas infecções do trato urinário, infecções da corrente sanguínea e PAV mecânica na UTI.

No total, as infecções multirresistentes passaram de um cenário limitado no período antes da pandemia (com destaque para a *Klebsiella pneumoniae* com 5 casos e *Pseudomonas aeruginosa* com 3 casos) para um contexto pós-pandêmico mais diversificado e alarmante. A *K. pneumoniae*, por exemplo, aumentou de 5 para 14 casos multirresistentes, representando 29,8% das infeções desse tipo, com distribuição significativa em ICS (40%) e ITU (25%). Já o *Acinetobacter baumannii*, ausente antes da

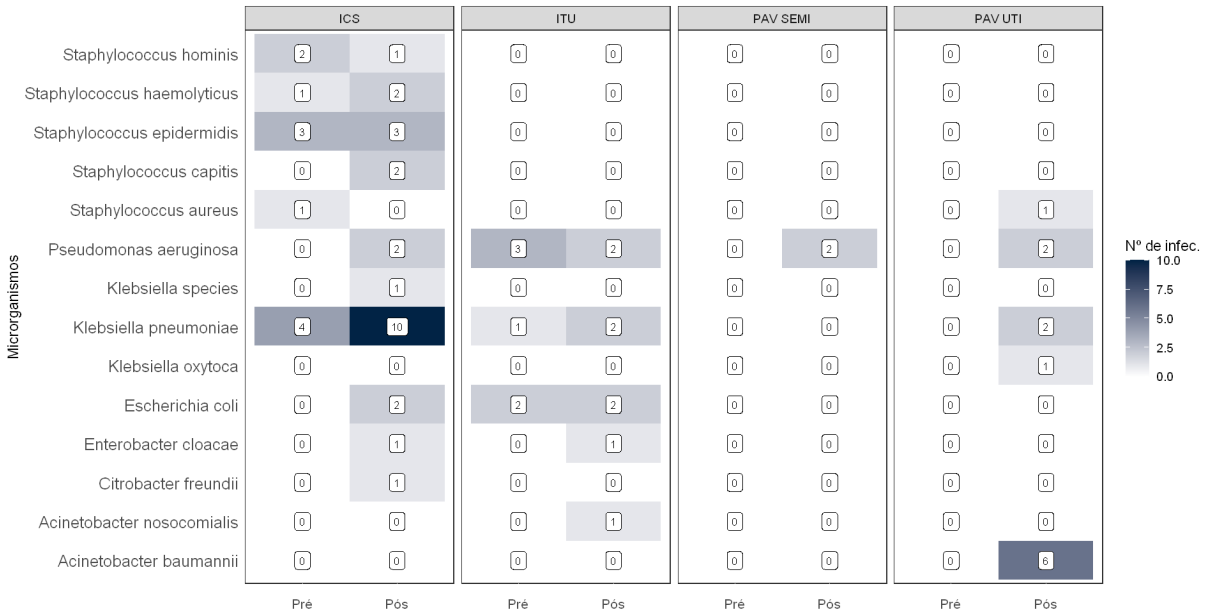
pandemia, passou a representar 12,8% dos isolados multirresistentes, com destaque para a PAV-UTI, onde representou metade (50%) dos casos multirresistentes nesse sítio.

Além disso, houve um crescimento relevante de resistência em bactérias como *Enterobacter spp.* e *Pseudomonas aeruginosa*, embora em menor proporção. A *P. aeruginosa*, por exemplo, passou de 3 casos (17,7%) multirresistentes no período pré-pandêmico para 8 casos (17,0%) no pós-pandémico. Também se notou o surgimento de resistência em microrganismos não pertencentes ao grupo ESKAPE, com aumento de perfis resistentes e multirresistentes (34,0% do total no pós-pandêmico) (Tabela 6).

Tabela 6. Perfil microbiológico e resistência antimicrobiana por tipo de infecção – comparativo com o período pandêmico

Sítio infecção	Período	Resistência	Espécies n (%)						
			A. baumannii	*Enterobacter spp.*	*E. faecium*	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	*S. aureus*	Não ESKAPE
ICS	Antes	Não - resistente	0 (0)	1 (9,09)	0 (0)	1 (9,09)	0 (0)	1 (9,09)	8 (72,73)
		Resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	2 (40)	2 (40)
		Multirresistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36,36)	0 (0)	1 (9,09)	6 (54,55)
	Durante	Não - resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5,71)	1 (2,86)	32 (91,43)
		Resistente	0 (0)	1 (4,35)	0 (0)	2 (8,7)	4 (17,39)	3 (13,04)	13 (56,52)
		Multirresistente	0 (0)	1 (4)	0 (0)	10 (40)	2 (8)	0 (0)	12 (48)
ITU	Antes	Não - resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Resistente	0 (0)	0 (0)	1 (33,33)	1 (33,33)	0 (0)	0 (0)	1 (33,33)
		Multirresistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,67)	3 (50)	0 (0)	2 (33,33)
	Durante	Não - resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (42,86)	0 (0)	4 (57,14)
		Resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	3 (60)	0 (0)	1 (20)
		Multirresistente	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	2 (25)	2 (25)	0 (0)	3 (37,5)
PAV SEMI	Antes	Não - resistente	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
		Multirresistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Durante	Não - resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
		Resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Multirresistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
PAV UTI	Antes	Não - resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Resistente	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
		Multirresistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Durante	Não - resistente	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	0 (0)	2 (12,5)	1 (6,25)	11 (68,75)
		Resistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	2 (50)
		Multirresistente	6 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (16,67)	2 (16,67)	1 (8,33)	1 (8,33)
Total infecções	Antes	Não - resistente	0 (0)	1 (8,33)	1 (8,33)	1 (8,33)	0 (0)	1 (8,33)	8 (66,67)
		Resistente	0 (0)	1 (9,09)	1 (9,09)	2 (18,18)	0 (0)	4 (36,36)	3 (27,27)
		Multirresistente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (29,41)	3 (17,65)	1 (5,88)	8 (47,06)
	Durante	Não - resistente	0 (0)	2 (3,39)	0 (0)	0 (0)	7 (11,86)	2 (3,39)	48 (81,36)
		Resistente	0 (0)	1 (3,13)	0 (0)	3 (9,38)	8 (25)	4 (12,5)	16 (50)
		Multirresistente	6 (12,77)	2 (4,26)	0 (0)	14 (29,79)	8 (17,02)	1 (2,13)	16 (34,04)

ICS: infecção da corrente sanguínea; ITU: infecção do trato urinário; PAV SEMI: pneumonia associada à ventilação mecânica em semi-intensiva; PAV UTI: pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva.



ICS: infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central; ITU: infecção do trato urinário; PAV SEMI: pneumonia associada a ventilação mecânica em semi-intensiva; PAV UTI: pneumonia associada a ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva.

Figura 4. *Heatmap* dos microrganismos multirresistentes em diferentes sítios de infecção antes e durante a pandemia

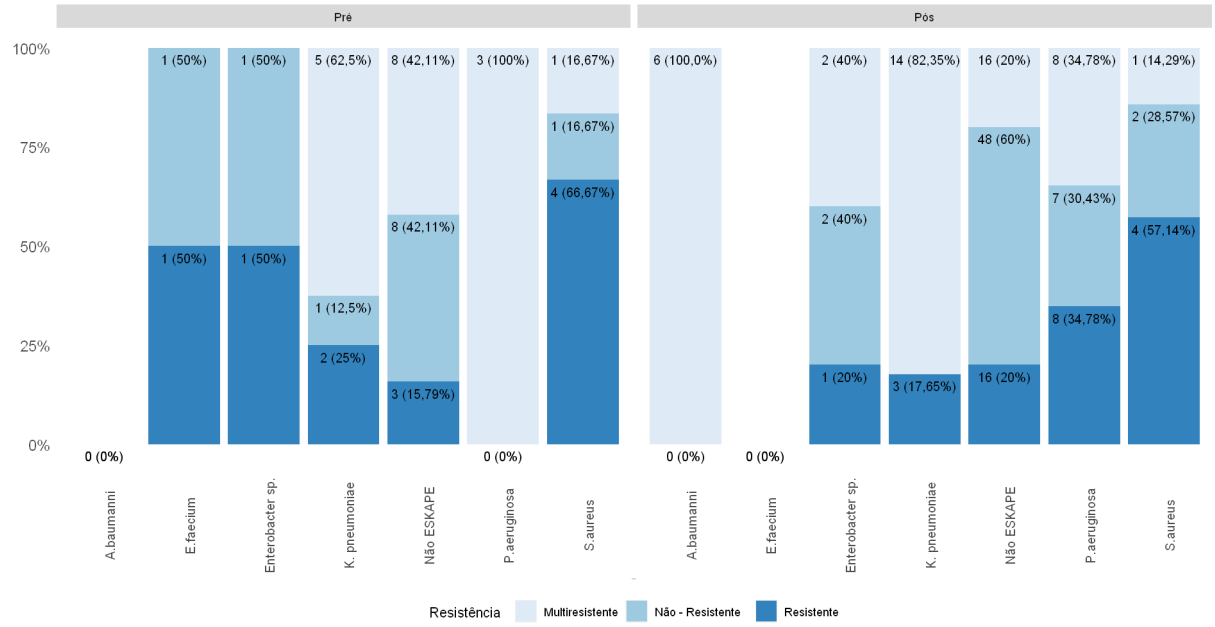


Figura 5. Perfil microbiológico quanto à resistência aos antimicrobianos antes e durante a pandemia

3.4 Impacto financeiro

Houve um aumento de custos significativo no período da pandemia. Os custos totais hospitalares apresentaram, com crescimento de 39%, com mediana passando de R$ 167,3 milhões (161,1–177,8) para R$ 274,5 milhões (226,1–293,9)

(p<0,001). Os gastos com consumo de antimicrobianos também aumentaram significativamente (p<0,001), com variação de 45,7%, e mediana de R$ 20,8 milhões (19,4–22,4) antes, para R$ 38,4 milhões (31,5–42,4) durante a pandemia. O custo por paciente independente da condição clínica, antes da pandemia possuía uma mediana de R$ 37.131 (35.582–38.699) e foi elevado para R$ 55.942 (53.213–58.628) (p<0,001) durante a pandemia, refletindo o maior uso de recursos por internação. Já para pacientes com COVID-19, o custo mediano por paciente foi de R$ 256.160 (172.023–392.900), com valores cinco vezes maiores (Tabela 7).

Tabela 7. Impacto financeiro hospitalar entre os períodos antes e durante a COVID-19

Métricas financeiras	Antes da COVID-19	Durante COVID-19	Variação (%)	Valor-p
Custos totais (em milhões de reais)				
Mediana [IIQ]	**167,3 [161,1-177,8]**	**274,5 [226,1-293,9]**	39,0	<0,001
Mín-Máx	133,2-196,9	105,7-318,4		
Custos dos antimicrobianos mensal (em milhões de reais)				
Mediana [IIQ]	**20,8 [19,4-22,4]**	**38,4 [31,5-42,4]**	45,7	<0,001
Mín-Máx	15,7-28,9	17,4-48,8		
Custo por paciente (em reais)				
Mediana [IIQ]	**37,131 [35,582-38,699]**	**55,942 [53,213-58,628]**	33,6	<0,001
Mín-Máx	31,156-44,551	42,877-86,455		
Custos dos pacientes com COVID-19 (em milhões de reais)				
Mediana [IIQ]	-	**44,7 [28,7-62,1]**	-	
Mín-Máx	-	1,1-117,5	-	
Custo por paciente com COVID-19 (em reais)				
Mediana [IIQ]	-	**256,160 [172,023-392,900]**	-	
Mín-Máx	-	27,358-701,092	-	

IIQ: intervalo interquartil; negrito: medida descritiva preferencial para interpretação de acordo com a distribuição da variável; valor-p = Teste de Mann-Whitney.

3.5 Atividades do farmacêutico

Observou-se um aumento expressivo nas atividades realizadas pelos farmacêuticos durante a pandemia. O número total de atividades farmacêuticas aumentou de forma estatisticamente significativa (p=0,042), com mediana passando de 9.488 (8.703,25–10.102,5) no período pré-pandêmico para 11.589,5 (8.061,75–12.504,25) durante a COVID-19. Embora o número de atividades por farmacêutico tenha apresentado aumento na mediana — de 214,66 (197,86–230,95) para 250,92 (164,0–262,2), essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,131), indicando que a

carga individual pode ter variado, mas sem padrão consistente. Por outro lado, houve um aumento significativo no número de farmacêuticos por dia (p<0,001), com mediana passando de 44 (43–44) para 47,5 (45–49).

O número de pacientes hospitalizados por mês manteve-se estável entre os períodos (p=0,586), com mediana semelhante: 4.524,5 (4.265,5–4.706,25) antes, e de 4.582,5 (3.897,25–5.272,5) durante a pandemia, sugerindo que o aumento da carga de trabalho do farmacêutico pode não estar relacionado ao volume de internações, mas sim à complexidade assistencial no contexto da COVID-19 (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação da sobrecarga de trabalho para farmacêuticos antes e durante a COVID-19

Variáveis	Antes da COVID-19	Durante a COVID-19	Valor-p
Atividades farmacêuticas mensais			
Mediana [IIQ]	**9.488 [8.703,25 - 10.102,5]**	**11.589,5 [8.061,75 - 12.504,25]**	0,042
Mín-Máx	7.072 - 11.324	6.596 - 14.519	
Atividades farmacêuticas/nº de farmacêuticos			
Mediana [IIQ]	**214,66 [197,86 - 230,95]**	**250,92 [164,07 - 262,25]**	0,131
Mín-Máx	164,5 - 248,6	140,3 - 312,4	
Farmacêuticos/dia			
Mediana [IIQ]	**44 [43 - 44]**	**47,5 [45 - 49]**	<0,001
Mín-Máx	42 - 47	43 - 51	
Pacientes hospitalizados/mês			
Mediana [IIQ]	**4.524,5 [4.265,5 - 4.706,25]**	**4.582,5 [3.897,25 - 5.272,5]**	0,586
Mín-Máx	4.002 - 4.948	1.979 - 5.565	

Valor-p = teste de Mann-Whitney ou * teste *t* de Student (nível de significância de 5%); negrito: medida descritiva preferencial para interpretação de acordo com a distribuição da variável; IIQ: intervalo interquartil (1º e 3º quartis).

3.6 Reações adversas a medicamentos

Durante o período da pandemia da COVID-19, observou-se um aumento expressivo no número total de RAM, com 772 casos registrados, em comparação aos 312 casos no período pré-pandêmico, com uma média mensal alterada de 13,0 ± 8,0 para 21,4 ± 8,7 (p<0,001). Dentre essas notificações, foi possível identificar especificamente as reações relacionadas às classes dos antimicrobianos: 49 (37%) casos antes da pandemia e 81 (63%), totalizando 130 reações adversas dessa classe de medicamentos (Tabela 9).

Tabela 9. Reações adversas a medicamentos entre os períodos antes e durante a COVID-19

Variáveis	Total antes da COVID-19 n (%)	Antes da COVID-19	Total durante COVID-19 n (%)	Durante COVID-19	Valor-p
Reações adversas a antimicrobianos	312 (28,8%)		772 (71,2%)		
Média ± DP		**13,0 ± 8,0**		**21,4 ± 8,7**	*<0,001
Mediana [IIQ]		11,5 [6,0 - 18,0]		20,00 [15,7 - 26,5]	
Mín-Máx		1 - 28		4 - 40	

Valor-p = teste de Mann-Whitney ou * teste *t* de Student (nível de significância de 5%); negrito: medida descritiva preferencial para interpretação de acordo com a distribuição da variável; IIQ: intervalo interquartil (1º e 3º quartis); DP: desvio padrão.

De acordo com a classificação por sistemas de órgãos, podemos identificar na tabela 10 que os distúrbios do tecido cutâneo foram os mais frequentes em ambos os períodos, representando 30,6% das RAM antes da COVID-19 e 28,4% durante a COVID-19, mantendo-se como a principal categoria. Seguiram-se os distúrbios dos sistemas renal e urinário, com aumento absoluto de 11 para 15 casos, embora a proporção tenha diminuído de 22,5 para 18,5%.

Destaca-se uma redução marcada nas RAM associadas ao sistema linfático e sanguíneo, que passaram de 8 casos (16,3%) no período pré-pandêmico para apenas 4 (4,9%) durante a pandemia. Por outro lado, observou-se um aumento nas RAM de natureza vascular (de 8,2 para 12,4%) e hepatobiliar (de 2,0 para 7,4%).

Tabela 10. Reações adversas aos antimicrobianos de acordo com a classificação por sistemas de órgãos

Classe de distúrbios	Total de RAM	Antes COVID-19 n (%)	Durante COVID-19 n (%)
Tecido cutâneo	38	15 (30,61)	23 (28,4)
Sistemas renal e urinário	26	11 (22,45)	15 (18,52)
Sistema linfático e sanguíneo	12	8 (16,33)	4 (4,94)
Vasculares	14	4 (8,16)	10 (12,35)
Sistema imunológico	7	3 (6,12)	4 (4,94)
Hepatobiliares	7	1 (2,04)	6 (7,41)
Gastrintestinais	5	3 (6,12)	2 (2,47)
Respiratórios	7	2 (4,08)	5 (6,17)
Sistema nervoso	4	1 (2,04)	3 (3,7)
Tecido conjuntivo e musculoesquelético	4	1 (2,04)	3 (3,7)
Psiquiátricos	2	0 (0)	2 (2,47)
Gerais e condições no local da administração	1	0 (0)	1 (1,23)
Outros	3	0 (0)	3 (3,7)

RAM: reações adversas a medicamentos.

A análise da tabela 11 e da figura 6 revelam mudanças significativas no perfil das reações adversas associadas aos antimicrobianos, refletindo tanto a

introdução de novas terapias quanto o uso intensificado de determinados medicamentos durante a pandemia de COVID-19.

Antes da pandemia, os antibióticos β-lactâmicos foram os responsáveis pela maioria das reações adversas, especialmente em distúrbios cutâneos (10 casos), hematológicos (7 casos) e vasculares (3 casos). Contudo, durante a pandemia, embora os antibióticos β-lactâmicos tenham continuado a ser implicados em várias reações (16 cutâneas, 5 vasculares, entre outras), observou-se um aumento substancial nas RAM associadas a remdesivir e aciclovir, que não tinham sido utilizados no período pré-pandêmico.

O remdesivir, introduzido no contexto da COVID-19, destacou-se por estar associado às RAM nos sistemas renal e urinário (5 casos), hepatobiliar (6 casos) e imunológico (1 caso). Este padrão sugere um perfil de toxicidade para órgãos envolvidos na excreção e no metabolismo.

O aciclovir também surgiu como agente associado à nefrotoxicidade durante a pandemia, com 10 casos registrados, evidenciando sua relevância clínica neste contexto.

Por sua vez, as reações associadas às quinolonas diminuíram, passando de 4 casos no período pré-pandêmico para 2 casos durante a pandemia. As RAM com polimixinas e glicopeptídeos, que eram ausentes anteriormente, passaram a ser observadas, mas em número reduzido, incluindo reações respiratórias, musculoesqueléticas e psiquiátricas.

Tabela 11. Reações adversas por classe de antimicrobianos antes e durante a COVID-19

Classe de distúrbios	Período	B-lactâmicos	Quinolonas	Polimixina	Glicopeptídeos	Remdesivir	Aciclovir	Outras classes
Tecido cutâneo	Antes	10	3	0	0	0	0	2
	Durante	16	1	0	0	3	0	3
Sistemas renal e urinário	Antes	1	0	0	0	0	9	1
	Durante	0	0	0	0	5	10	0
Sistema linfático e sanguíneo	Antes	7	0	0	1	0	0	0
	Durante	2	0	0	1	0	1	0
Vasculares	Antes	3	1	0	0	0	0	0
	Durante	5	1	0	0	1	1	2
Sistema imunológico	Antes	2	0	0	0	0	0	1
	Durante	2	0	0	1	1	0	0
Hepatobiliares	Antes	1	0	0	0	0	0	0
	Durante	0	0	0	0	6	0	0
Gastrintestinais	Antes	2	0	0	0	0	0	1
	Durante	1	0	0	0	1	0	0
Respiratórios	Antes	2	0	0	0	0	0	0
	Durante	3	0	1	0	0	0	1
Sistema nervoso	Antes	0	1	0	0	0	0	0
	Durante	1	0	0	0	1	0	1
Tecido conjuntivo e musculoesquelético	Antes	0	0	0	0	0	0	1
	Durante	0	0	1	0	0	1	1
Psiquiátricos	Antes	0	0	0	0	0	0	0
	Durante	1	0	1	0	0	0	0
Condições no local da administração	Antes	0	0	0	0	0	0	0
	Durante	0	0	0	0	1	0	0
Outros	Antes	0	0	0	0	0	0	0
	Durante	1	0	2	0	0	0	0

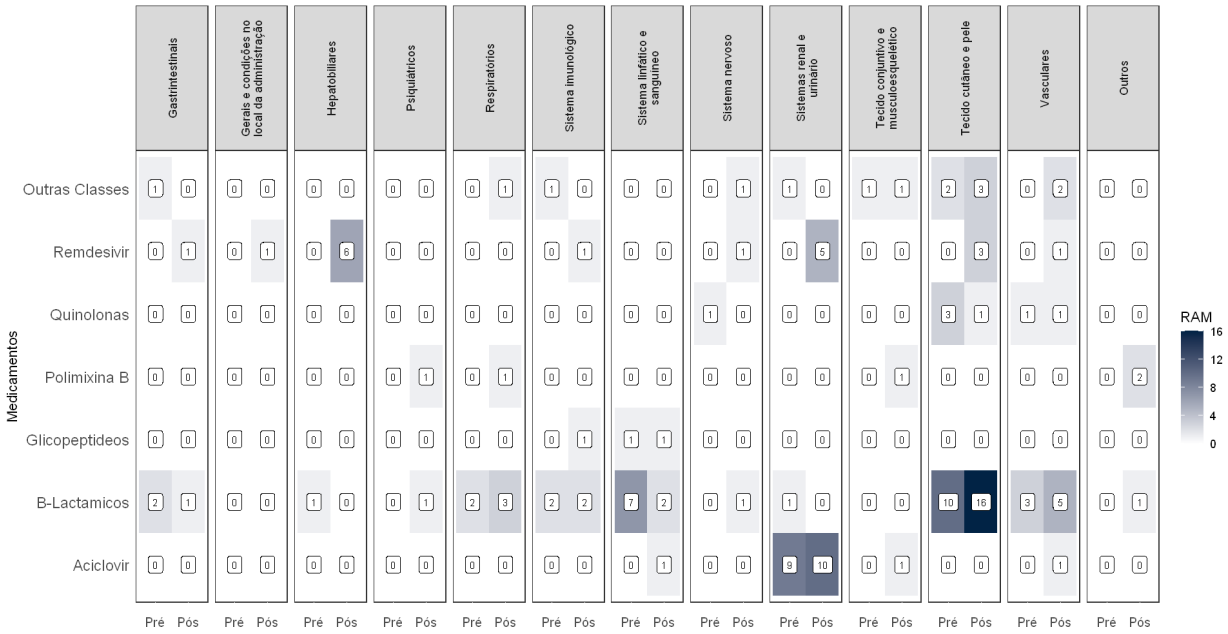


Figura 6. *Heatmap* das reações adversas por classe de antimicrobianos antes e durante a COVID-19

A figura 7, na qual contempla mais antimicrobianos, apresenta que os mais frequentemente associados às RAM foram a ceftriaxona, remdesivir, aciclovir e cefepime.

A ceftriaxona destacou-se por RAM recorrentes tanto no período antes e durante a pandemia, com destaque para reações cutâneas, hematológicas e vasculares. O cefepime apresentou reações adversas predominantemente cutâneas e hematológicas, especialmente no período antes da COVID-19.

Outros fármacos, como a cefazolina, clindamicina e polimixina B, também estiveram envolvidos em menor número de RAM, mas com envolvimento em diferentes sistemas, como pele, sistema nervoso e musculoesquelético.

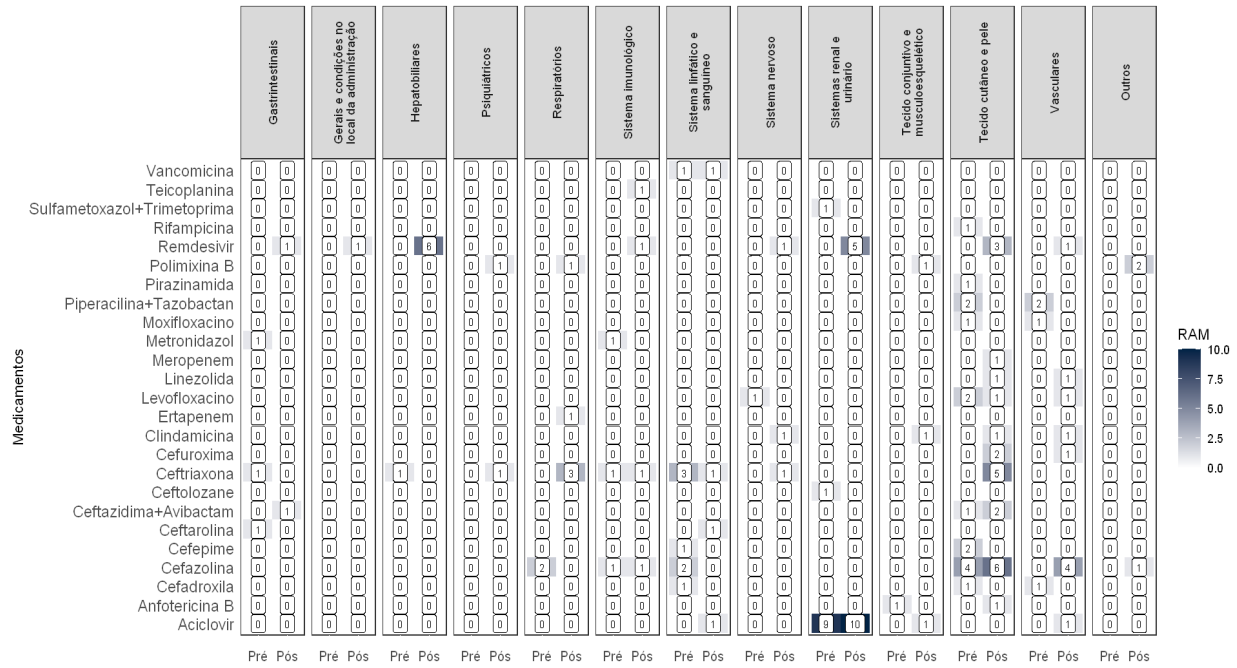


Figura 7. *Heatmap* das reações adversas por antimicrobianos antes e durante a COVID-19

3.7 Modelos de regressão linear

Para complementar e aprofundar a análise do consumo de antimicrobianos, foram testados diferentes modelos de regressão linear com o objetivo de identificar as variáveis associadas ao DDD médio por grupo terapêutico. O modelo final selecionado foi o de WLS, por apresentar o melhor desempenho estatístico.

Diversas variáveis foram testadas, e três se mostraram estatisticamente significativas na associação com o DDD médio entre as classes de antimicrobianos: o número total de pacientes-dia, o custo hospitalar total e o número de óbitos por COVID-19. Na interpretação do modelo, coeficientes positivos indicam associação com o aumento do DDD, enquanto coeficientes negativos apontam para uma redução no consumo.

Entre os grupos analisados, observou-se associação positiva entre o consumo de carbapenêmicos (Tabela 12) e glicopeptídeos (Tabela 13) com o aumento do custo hospitalar total. Para a classe dos macrolídeos, o DDD médio apresentou associação positiva tanto com o número de óbitos por COVID-19 quanto com as notificações de RAM, além de uma associação negativa com o número de pacientes-dia (Tabela 14).

O consumo de polimixinas também esteve positivamente associado ao número de óbitos por COVID-19 (Tabela 15). Já as equinocandinas apresentaram aumento no DDD em função do crescimento do custo hospitalar, da incidência de multirresistência e do número de intervenções farmacêuticas. Por outro lado, seu consumo foi negativamente influenciado pelo número de pacientes-dia e pela presença de bactérias do grupo ESKAPE (Tabela 16).

Por fim, o uso de antivirais mostrou associação positiva com o número de notificações de RAM (Tabela 17). As demais análises podem ser visualizadas no apêndice.

Tabela 12. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo carbapenêmicos

Regressão WLS	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Intercept	41,330	3,231	12,792	-
Total de pacientes-dia no mês	-0,005	0,001	-6,39	<0,001
Custo total	6,03E-08	0,000	6,962	<0,001
Taxa de ICS (ICS/1000 CVC-DIA)	-2,928	1,393	-2,103	0,040
Taxa de PAV semi (PAV/1000 casos de VM em semi-DIA)	-4,514	1,546	-2,919	0,005

Teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,166; teste de Durbin-Watson para lag 4: valor-p de 0,006; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,566; ICS: infecção da corrente sanguínea; CVC: cateter venoso central; PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica; VM: ventilação mecânica; WLS: *weighted least squares.*

Tabela 13. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo glicopeptídeos

Regressão WLS (com 2ª dif.)	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Intercept	80,780	12,720	6,35	-
Total de pacientes-dia no mês	-0,013	0,002	-5,457	<0,001
Custo total	1,36E-07	0,000	5,568	<0,001
1ª Diferenciação	0,167	0,117	1,435	0,157
2ª Diferenciação	-0,253	0,121	-2,089	0,042

Teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,224; teste de Durbin-Watson para lag 2: valor-p de 0,412; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,983; WLS: *weighted least squares.*

Tabela 14. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo macrolídeos

Regressão WLS	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Intercept	60,020	7,624	7,872	-
Total de pacientes-dia no mês	-0,009	0,002	-5,29	<0,001
Nº óbitos com COVID-19	0,318	0,122	2,611	0,012
Nº de RAM	0,147	0,082	1,797	0,078

Teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,090; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,989; WLS: *weighted least squares*; RAM: reações adversas à medicamentos.

Tabela 15. Modelo de regressão linear dose diária definida polimixinas

Regressão WLS (com 2ª dif.)	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Intercept	2,723	0,9853	2,763	-
Nº óbitos com COVID-19	0,292	0,1128	2,59	0,012
1ª Diferenciação	0,701	0,1174	5,972	<0,001
2ª Diferenciação	-0,134	0,113	-1,189	0,240

Teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,928; teste de Durbin-Watson para lag 2: valor-p de 0,090; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,999; WLS: *weighted least squares.*

Tabela 16. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo equinocandinas

Regressão WLS (com 1ª dif.)	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Total de pacientes-dia no mês	-0,005	0,001	-3,15	0,003
Custo total	7,28E-08	0,000	3,929	<0,001
Notas de farmácia	8,49E-04	0,000	2,01	0,050
Multirresistente	1,977	0,636	3,11	0,003
ESKAPE	-2,168	0,635	-3,412	0,001
1ª Diferenciação	0,419	0,122	3,437	0,001

WLS: *weighted least squares;* teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,190; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,958.

Tabela 17. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo antivirais

Regressão WLS (com 1ª dif.)	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Intercept	4,497	3,897	1,154	-
Taxa de incidência por *Clostridioides difficile*	0,5371	0,2657	2,021	0,048
Custo total	-2,652E-08	1,616E-08	-1,641	0,107
Nº de RAM	0,1944	0,1001	1,941	0,057
1ª Diferenciação	0,09774	0,08501	1,15	0,255

Teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,022; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,999; RAM: reações adversas à medicamentos.

4 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo evidenciaram os múltiplos impactos da pandemia de COVID-19 sobre a dinâmica hospitalar, revelando alterações significativas nos indicadores assistenciais, microbiológicos, terapêuticos e financeiros. Observou-se aumento expressivo nas hospitalizações, óbitos, IRAS, no consumo de antimicrobianos e nos custos hospitalares. Além disso, foram registradas taxas elevadas de RAM e sobrecarga significativa sobre os profissionais de saúde, especialmente farmacêuticos clínicos. Esses achados ilustram a complexidade assistencial imposta pela pandemia e reforçam a urgência da adoção de estratégias robustas de vigilância epidemiológica e gerenciamento racional de antimicrobianos, sobretudo em contextos de crise sanitária.

Embora o aumento no número de internações durante a pandemia não tenha atingido significância estatística (p=0,586), o padrão identificado sugere pressões assistenciais relevantes, que podem ter contribuído para alterações na dinâmica de admissão hospitalar e nos fluxos de cuidado.[45] A mortalidade hospitalar aumentou de forma significativa, com 63,4% dos óbitos ocorrendo no período pandêmico (p<0,001). Dentre os óbitos registrados nesse período da pandemia de COVID-19, 449 (30,1%) ocorreram em pacientes com diagnóstico de COVID-19. Esse aumento é compatível com dados da literatura, que apontam maior letalidade hospitalar em picos de pandemia, frequentemente associados à escassez de leitos, limitação da capacidade de resposta e sobrecarga dos serviços de saúde.[46] Em um estudo francês, a taxa de mortalidade por COVID-19 (16,9%) foi significativamente maior que a observada para a influenza sazonal (5,8%) durante a temporada 2018–2019, diferença atribuída à maior agressividade clínica da COVID-19, incluindo complicações inflamatórias e tromboembólicas, bem como à ausência inicial de terapias eficazes.[47]

No campo terapêutico, os dados revelam mudanças substanciais no perfil de uso de antimicrobianos. Destacou-se o aumento significativo no consumo de carbapenêmicos, glicopeptídeos, polimixina B e equinocandinas — tanto em DDD quanto em DOT — com tendências ascendentes alinhadas aos períodos de maior impacto da pandemia. Esse comportamento terapêutico, amplamente documentado na literatura internacional,[13,48] foi influenciado pelo manejo empírico de quadros graves de COVID-19 e pela dificuldade inicial em diferenciar infecções virais puras de coinfecções bacterianas. Dados de um hospital chileno reforçam esse cenário: houve crescimento no

uso de β-lactâmicos de amplo espectro (78,1 para 142,5 DDD/1000 pacientes-dia), carbapenêmicos (50,9 para 110,1) e colistina (4,1 para 13,3), todos com p<0,001.[49–51]

O uso de carbapenêmicos e glicopeptídeos esteve fortemente associado a contextos de maior gravidade clínica, refletido em sua correlação com o aumento dos custos hospitalares. O padrão é compatível com a literatura que relaciona essas classes à resposta empírica diante da suspeita de coinfecções bacterianas em pacientes críticos, muitas vezes sem confirmação microbiológica.[52] Tal abordagem, embora compreensível no contexto de incerteza clínica, reforça a importância da aplicação criteriosa dos princípios dos programas de gerenciamento de antimicrobianos (PGA).

O uso da polimixina B, antimicrobiano de última linha, também apresentou crescimento expressivo durante a pandemia, com DDD médio positivamente associado ao número de óbitos por COVID-19, de acordo com os testes da regressão linear. Esses achados indicam seu uso predominante em cenários críticos, frequentemente relacionados às infecções por patógenos multirresistentes. O mesmo padrão foi observado em estudos europeus e asiáticos que apontaram aumento do consumo da polimixina em UTIs com alta incidência de bactérias Gram-negativas resistentes, como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*.[53]

No caso das equinocandinas, o aumento do consumo esteve correlacionado pelos testes da regressão linear, aos custos elevados e ao maior número de intervenções farmacêuticas, além de associação com infecções fúngicas invasivas e multirresistência. Esses dados sugerem que seu uso se deu em contextos de alta complexidade, sobretudo em quadros graves de candidemia ou coinfecções em pacientes imunossuprimidos.[54,55]

Macrolídeos, como a azitromicina, apresentaram correlação positiva com a mortalidade por COVID-19 e com as RAM. Sua ampla utilização, principalmente no início da pandemia, foi motivada por sua possível atividade anti-inflamatória e antiviral, embora estudos posteriores tenham questionado sua eficácia na ausência de infecção bacteriana confirmada.[53,56] Já o consumo de antifúngicos triazólicos manteve-se estável, e o uso de antivirais sofreu redução significativa, movimento observado também em outros países como Reino Unido e Austrália, onde o abandono de terapias ineficazes e a adaptação dos protocolos clínicos resultaram em menor uso dessas. A associação negativa entre o uso de antivirais e os custos hospitalares pode indicar restrições orçamentárias ou substituição por terapias mais eficazes.[57]

Essas alterações no padrão de prescrição refletem a sobrecarga imposta aos sistemas hospitalares e a suspensão parcial de programas de gerenciamento de antimicrobianos durante a crise sanitária, conforme documentado em diversos estudos que destacam o aumento indiscriminado no uso de antimicrobianos na ausência de diretrizes bem estruturadas.[58,59]

Paralelamente, foi identificado um aumento relevante nas IRAS, com destaque para aquelas associadas a dispositivos invasivos, como ventiladores mecânicos, cateteres venosos centrais e cateteres vesicais. Essa tendência está em consonância com estudos internacionais que relacionam o aumento das IRAS à sobrecarga hospitalar e à priorização de medidas emergenciais em detrimento das práticas rotineiras de controle de infecção. De forma semelhante, pesquisas realizadas em hospitais brasileiros também relataram elevação nas taxas de IRAS e impactos significativos na segurança do paciente durante períodos de maior pressão assistencial, reforçando que o fenômeno não é restrito a outros países, mas reflete desafios compartilhados pelo sistema de saúde nacional.[60–62]

Nos dados referentes às infecções respiratórias associadas à VM, optou-se por utilizar as informações sobre PAV, em vez dos eventos relacionados à ventilação mecânica (EVA). Essa escolha se deve ao fato de que, durante o período abrangido por este estudo, o SCHI utilizava especificamente os dados de PAV para fins de monitoramento e análise.

Entre as complicações possíveis avaliadas pelos eventos relacionados à EVA, estão: pneumonia associada à PAV, sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), embolia pulmonar, barotrauma e edema pulmonar, que constituem os principais eventos associados à VM. A partir de 2023, a instituição passou a incluir também os dados referentes aos demais EVA, ampliando o escopo do monitoramento. Além disso, a manutenção da análise com base nos dados de PAV visa garantir a homogeneidade e a comparabilidade dos resultados com aqueles apresentados em outras pesquisas e na literatura científica relacionada.[63,64]

No campo microbiológico, observou-se um crescimento expressivo na ocorrência de bactérias multirresistentes, como *Klebsiella pneumoniae* (de 5 para 14 casos), o surgimento de *Acinetobacter baumannii* multirresistente (6 casos) e o aumento de *Pseudomonas aeruginosa* (de 3 para 8 casos). Esses achados refletem a regressão nos avanços anteriores de controle de resistência antimicrobiana e dialogam com

revisões que mostram aumento de 15 a 78% da presença de patógenos resistentes em pacientes com COVID-19, com impacto direto sobre a mortalidade.[2]

Nosso estudo identificou uma redução estatisticamente significativa nas infecções por *Clostridioides difficile*, tanto em número absoluto quanto em densidade de incidência da infecção. Esse fenômeno já havia sido descrito em hospitais que, ao se dedicarem exclusivamente ao atendimento de pacientes com COVID-19, adotaram medidas de controle de infecção mais rigorosas, como isolamento, uso de equipamentos de proteção individual e intensificação da higienização, que, ao que tudo indica, compensaram o aumento no uso de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19.[65,66]

A pandemia impulsionou uma expansão significativa no escopo de atuação dos farmacêuticos hospitalares, tornando necessária a reorganização das equipes, a ampliação das atribuições e a adaptação de processos internos, de modo a assegurar a continuidade da assistência. Os resultados obtidos neste estudo evidenciaram a necessidade de ampliar o quadro de profissionais, a fim de responder adequadamente ao aumento das atividades decorrentes da maior complexidade imposta pelo contexto pandémico.[67]

Estudo realizado em 16 países europeus confirmou essa tendência, destacando a adoção acelerada de práticas remotas e a importância de capacitação contínua.[68] Os farmacêuticos passaram a atuar diretamente no controle de infecções, gerenciamento do uso de antimicrobianos, suporte à tomada de decisão clínica e à revisão de protocolos terapêuticos, além de lidarem com a escassez de insumos e demandas crescentes por farmacovigilância.[29,69,70]

No aspecto econômico, o impacto da pandemia sobre os hospitais foi extremamente relevante. Houve aumento de 39% nos custos totais (mediana de R$ 167,3 milhões para R$ 274,5 milhões; $p<0,001$), crescimento de 45,7% nos gastos com antimicrobianos (de R$ 20,8 milhões para R$ 38,4 milhões; $p<0,001$) e de 33,6% no custo médio por paciente (de R$ 37.131 para R$ 55.942; $p<0,001$), atingindo valores extremos de até R$ 256.160 por paciente com COVID-19. Esse padrão reflete a intensificação do cuidado, o uso de medicamentos de alto custo e a necessidade de estruturas avançadas de atendimento. Dados de outros países corroboram esses achados: nos EUA, os custos por internação aumentaram de US$ 10.394 para US$ 13.072, com valores ainda mais elevados em terapias avançadas como ECMO.[71] Na

Europa, custos hospitalares relacionados à COVID-19 foram elevados, especialmente em unidades de terapia intensiva.[72]

Quanto às RAM, observou-se um aumento significativo, com a média mensal passando de 13 para 21 reações adversas (p<0,001). Os antimicrobianos foram responsáveis por 37 casos no período pré-pandêmico e 133 durante a pandemia, tendência condizente com estudos que associam o uso intensivo de fármacos e a inflamação sistêmica da COVID-19 a maior risco de reações adversas.[72,73] Reações cutâneas seguiram predominando (30%), especialmente associadas aos β-lactâmicos. Notou-se aumento de reações hepatobiliares (2 para 7%) e vasculares (8 para 12%), além de eventos adversos relacionados ao remdesivir (reações renais, hepáticas e imunológicas) e ao aciclovir (nefrotoxicidade), ambos utilizados em protocolos emergenciais da COVID-19. A associação entre o uso empírico extensivo de antimicrobianos e o aumento da diversidade de reações adversas observadas destaca a importância de vigilância ativa e de prescrição médica criteriosa.[30,31]

Este estudo apresenta algumas limitações. Por ter sido conduzido em um único hospital de referência terciário, os resultados podem não ser totalmente generalizados a outras instituições de saúde com diferentes perfis assistenciais. A análise de custos foi restrita aos valores globais de internação e ao consumo de antimicrobianos, sem detalhamento por setor, tipo de material ou procedimentos realizados. Como se trata de um estudo observacional retrospectivo com dados de séries temporais, há limitações associadas à autocorrelação dos dados, além de possíveis interferências de tendências e sazonalidades, que podem impactar a interpretação dos resultados.

Adicionalmente, o presente trabalho não contempla dados referentes ao período “pós-pandemia” (após o ano de 2022), o que limita a compreensão de eventuais mudanças recentes nos padrões de infecção e resistência. Está prevista a realização de um estudo subsequente que dará continuidade a esta análise, incorporando os dados mais atuais. Cabe ainda destacar que, embora tenham sido avaliadas as taxas de infecções hospitalares, não foram incluídas informações sobre os genes de resistência antimicrobiana, aspecto que também será abordado em futuras investigações.

Apesar dessas limitações, o estudo apresenta importantes pontos positivos. Trata-se de uma análise abrangente que integrou múltiplos desfechos relevantes relacionados à COVID-19, aspectos inter-relacionados e fundamentais para

o entendimento dos impactos da pandemia no ambiente hospitalar. A utilização de uma abordagem estatística diferenciada, por meio da regressão linear aplicada a séries temporais, permitiu identificar correlações significativas entre os desfechos ao longo do tempo, fortalecendo a consistência dos achados. Os resultados fornecem subsídios valiosos para a formulação de políticas institucionais voltadas ao fortalecimento dos PGAs, vigilância epidemiológica e planejamento financeiro sustentável em situações de crise sanitária, como a exemplo da COVID-19.

5 CONCLUSÕES

1. A pandemia levou ao aumento significativo do uso de antimicrobianos, evidenciado pelas métricas de consumo. O tratamento empírico mais frequente contribuiu para maior incidência de reações adversas e reforça a importância do uso racional desses medicamentos;

2. Houve crescimento das infecções por microrganismos multirresistentes, associado ao maior uso de antimicrobianos e à interrupção temporária de programas de gerenciamento de antimicrobianos durante a pandemia, e redução das infecções por *Clostridioides difficile*;

3. A pandemia resultou em aumento expressivo dos custos hospitalares, impulsionado pelo maior número de internações, maior gravidade dos pacientes e intensificação do uso de antimicrobianos de maior custo;

4. Foi constatado aumento da mortalidade intra-hospitalar durante a pandemia, com grande número de óbitos relacionados diretamente à COVID-19 e agravados por infecções secundárias e resistência antimicrobiana;

5. A atuação do farmacêutico clínico foi essencial para o cuidado seguro, apesar da sobrecarga assistencial. A redução de atividades estruturadas reforça a necessidade de fortalecer programas contínuos de gerenciamento de antimicrobianos e vigilância epidemiológica.

6 REFERÊNCIAS

1. Witt LS, Howard-Anderson JR, Jacob JT, Gottlieb LB. The impact of COVID-19 on multidrug-resistant organisms causing healthcare-associated infections: a narrative review. JAC Antimicrob Resist. 2022;5(1):dlac130.

2. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). Antimicrob Resist Infect Control. 2022;11(1):45.

3. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-55.

4. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. JAC Antimicrob Resist. 2019;1(3):dlz072.

5. Pierce J, Stevens MP. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. Int J Infect Dis. 2021;113:103-8.

6. Elshenawy RA, Umaru N, Alharbi AB, Aslanpour Z. Antimicrobial stewardship implementation before and during the COVID-19 pandemic in the acute care settings: a systematic review. BMC Public Health. 2023;23(1):309.

7. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaied W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B; OUTCOMEREA Study Group, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. J Infect. 2017;74(2):131–41.

8. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, Pulcini C. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. Clin Microbiol Infect. 2020;26(4):447–53.

9. Lanckohr C, Bracht H. Antimicrobial stewardship. Curr Opin Crit Care. 2022;28(5):551–6.

10. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Microbe. 2023;4(3):e179.

11. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, Tokunaga E, Cobello V, Gonçalves FA, et al. COVID-19-related hospital cost-outcome analysis: the impact of clinical and demographic factors. Braz J Infect Dis. 2021;25(4):101609.

12. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020;81(2):266–75.

13. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis. 2020;71(9):2459–68.

14. Liu S, Yu C, Tu Q, Zhang Q, Fu Z, Huang Y, et al. Bacterial co-infection in COVID-19: a call to stay vigilant. PeerJ. 2024;12(9):e18041.

15. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. Curr Opin Crit Care. 2020;26(5):433–41.

16. Clancy CJ, Hong Nguyen M. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: What can we expect? Clin Infect Dis. 2020;71(10):2736–43.

17. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2020;26(12):1622–9.

18. Wimmer MR, Schulz LT, Hamel AG, Schwei RJ, Fong K, Burgess DR, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on the antimicrobial stewardship pharmacist workforce: a multicenter survey. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol. 2022;2(1):e56.

19. Kamara IF, Kumar AM, Maruta A, Fofanah BD, Njuguna CK, Shongwe S, et al. Antibiotic use in suspected and confirmed COVID-19 patients admitted to health facilities in Sierra Leone in 2020-2021: practice does not follow policy. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(7):4005.

20. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: living guideline. Geneva: WHO; 2025 Jun [cited 2025 Aug 18]. Available from: https://doi.org/10.2471/B09467.

21. Seaton RA, Gibbons CL, Cooper L, Malcolm W, McKinney R, Dundas S, et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. J Infect. 2020;81(6):952-60.

22. Rosenthal VD, Duszynska W, Ider BE, Gurskis V, Al-Ruzzieh MA, Myatra SN, et al. International nosocomial infection control consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2013-2018, adult and pediatric units, device-associated module. Am J Infect Control. 2021;49(10):1267–74.

23. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. JAMA Intern Med. 2013;173(22):2039–46.

24. Wang J, Jiang T. Risk factors for bloodstream infection in COVID-19 patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2025;25(1):13.

25. Garcell HG, Al-Ajmi J, Arias AV, Abraham JC, Felipe Garmendia AM, Hernandez TM. Catheter-associated urinary tract infection and urinary catheter utilization ratio over 9 years, and the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of infection in medical and surgical wards in a single facility in Western Qatar. Qatar Med J. 2023;2023(1):14.

26. Levy JF, Wang KY, Ippolito BN, Ficke JR, Jain A. The Impact of the COVID-19 pandemic on elective inpatient surgical admissions: evidence from Maryland. J Surg Res. 2021;268:389–93.

27. Tonna JE, Hanson HA, Cohan JN, McCrum ML, Horns JJ, Brooke BS, et al. Balancing revenue generation with capacity generation: case distribution, financial impact and hospital capacity changes from cancelling or resuming elective surgeries in the US during COVID-19. BMC Health Serv Res. 2020;20(1):1119.

28. Farinha H, Rijo J. Os farmacêuticos hospitalares durante a pandemia COVID-19. Rev Port Farmacoter. 2020;12(1–2):9–19.

29. Ghibu S, Juncan AM, Rus LL, Frum A, Dobrea CM, Chiş AA, et al. The particularities of pharmaceutical care in improving public health service during the COVID-19 pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(18):9776.

30. Marins TA, Marra AR, Edmond MB, Colombo LR, Vieira SF, Xavier FO, et al. Adverse drug reactions and drug interactions in the treatment of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Antimicrob Steward Healthc Epidemiol. 2021;1(1):e38.

31. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by hospital pharmacovigilance system. Clin Pharmacol Ther. 2020;108(4):791-7.

32. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. J Biomed Inform. 2019;95:103208.

33. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Nota Técnica nº 05-2017 revisada - GVIMS-GGTES de 22 de janeiro de 2018. Orientações para a notificação nacional das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), Resistência Microbiana

(RM) e monitoramento do consumo de antimicrobianos – 2018, conforme o determinado na Portaria GM/MS no. 2.616/1998.

34. Norwegian Institute of Public Health (NIPH). ATCDDD - ATC/DDD Index 2025. Norway: NIPH; updated 2024 Dec 27 [cited 2025 Aug 19]. Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

35. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268–81.

36. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. Biomed Res Int. 2016;2016:2475067.

37. Sills JM. World Health Organization adverse reaction terminology dictionary. Drug Inf J. 1989;23(2):211–6.

38. Costa Neto PL. Estatística. 2nd ed. São Paulo: Blücher; 2002.

39. Siegel S, Castelan Jr NJ. Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento. 2a ed. Porto Alegre, RS: Artmed; 2006. 448 p. (Métodos de Pesquisa).

40. Kosambi DD. An extension of the least-squares method for statistical estimation. Ann Eugen. 1947;13(4):257–61.

41. Breusch TS, Pagan AR. Um teste simples para heterocedasticidade e variação do coeficiente aleatório. Econometrica. 1979;47(5):1287–94.

42. Charnet R, Freire CA, Charnet EM, Bonvino H. Análise de modelos de regressão linear com aplicações. 2a ed. Campinas, SP: Editora da Unicamp; 2008. 368 p.

43. Royston JP. An extension of shapiro and Wilk's W test for normality to large samples. Appl Stat. 1982;31(2):115.

44. Pfaff B. Analysis of integrated and cointegrated time series with R. 2nd ed. Analysis of integrated and cointegrated time series with R. New York: Springer; 2008. 188 p.

45. Menezes-Filho N, Komatsu BK, Villares L. The impacts of COVID-19 hospitalizations on non-COVID-19 deaths and hospitalizations: a panel data analysis using Brazilian municipalities. PLoS One. 2023;18(12):e0295572.

46. Kadri SS, Sun J, Lawandi A, Strich JR, Busch LM, Keller M, et al. Association between caseload surge and COVID-19 survival in 558 U.S. hospitals, March to August 2020. Ann Intern Med. 2021;174(9):1240–51.

47. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021;9(3):251–9.

48. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JP, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021;27(4):520–31.

49. Allel K, Peters A, Conejeros J, Martínez JR, Spencer-Sandino M, Riquelme-Neira R, et al. Antibiotic consumption during the coronavirus disease 2019 pandemic and emergence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* lineages among inpatients in a Chilean hospital: a time-series study and phylogenomic analysis. Clin Infect Dis. 2023;77(Suppl 1):S20-8.

50. Khan S, Hasan SS, Bond SE, Conway BR, Aldeyab MA. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2022;20(5):749–72.

51. Grau S, Echeverria-Esnal D, Gómez-Zorrilla S, Navarrete-Rouco ME, Masclans JR, Espona M, et al. Evolution of antimicrobial consumption during the first wave of COVID-19 pandemic. Antibiotics (Basel). 2021;10(2):132.

52. Pinte L, Ceasovschih A, Niculae CM, Stoichitoiu LE, Ionescu RA, Balea MI, et al. Antibiotic prescription and in-hospital mortality in COVID-19: a prospective multicentre cohort study. J Pers Med. 2022;12(6):877.

53. Ul Mustafa Z, Salman M, Aldeyab M, Kow CS, Hasan SS. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. SN Compr Clin Med. 2021;3(8):1691–5.

54. Golli AL, Zlatian OM, Cara ML, Olteanu M. Pre- and post-COVID-19 antimicrobial resistance pattern of pathogens in an intensive care unit. Pharmaceuticals. 2024;17(4):407.

55. Golli AL, Popa SG, Ghenea AE, Turcu FL. The impact of the COVID-19 pandemic on the antibiotic resistance of gram-negative pathogens causing bloodstream infections in an intensive care unit. Biomedicines. 2025;13(2):379.

56. Pinte L, Ceasovschih A, Niculae CM, Stoichitoiu LE, Ionescu RA, Balea MI, et al. Antibiotic prescription and in-hospital mortality in COVID-19: a prospective multicentre cohort study. J Pers Med. 2022;12(6):877.

57. Nie Z, Sun T, Zhao F. Safety and efficacy of antiviral drugs for the treatment of COVID-19: a systematic review. Infect Drug Resist. 2022;15:4457-66.

58. AlBahrani S, Almogbel F, Alanazi W, Almutairi SH, Alanazi M, Maximos S, et al. Carbapenem use correlates with percentage of patients with COVID-19 in intensive care units. Infection. 2023;51(2):331–6.

59. Fukushige M, Ngo NH, Lukmanto D, Fukuda S, Ohneda O. Effect of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption: a systematic review comparing 2019 and 2020 data. Front Public Health. 2022;10:946077.

60. Polly M, Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. Am J Infect Control. 2022;50(1):32–8.

61. Menezes FG, Corrêa TD, Bravim BA, Tuma P, Silva Júnior M, Gouveia EA, et al. Risk factors for healthcare-associated infections and their relationship with waves of the COVID-19 pandemic in an intensive care unit: a nested case-control study. Einstein. 2024;22:eAO0939.

62. Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Dorelli B, Barone LC, Giannini D, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study. Antimicrob Resist Infect Control. 2021;10(1):87.

63. Manzoor F, Rhee C, Klompas M. Advancing surveillance of health care-associated infections — targeting hospital-onset sepsis. N Engl J Med. 2025;393(15):1452–4.

64. Nascimento MS, Rabelo AG, Truyts CA, Pereira AJ, Caserta RA, Brandi S, et al. Impact of ventilator-associated events on clinical outcomes in mechanically ventilated patients: a retrospective cohort study from a Brazilian ICU. Am J Infect Control. 2025:S0196-6553(25)00613-3.

65. Vendrik KE, Baktash A, Goeman JJ, Harmanus C, Notermans DW, Greeff SC, et al. Comparison of trends in Clostridioides difficile infections in hospitalised patients during the first and second waves of the COVID-19 pandemic: a retrospective sentinel surveillance study. Lancet Reg Health Eur. 2022;19:100424.

66. Hilvers E, Matizanadzo J, McClure V, Butterick P, Morgan M. Clostridioides difficile infection following COVID-19: a nationwide analysis using routine surveillance data in Wales. J Hosp Infect. 2024;0(0): S0195-6701(24)00264-0.

67. Pantasri T. Expanded roles of community pharmacists in COVID-19: a scoping literature review. J Am Pharm Assoc (2003). 2021;62(3):649-57.

68. Paudyal V, Cadogan C, Fialová D, Henman MC, Hazen A, Okuyan B, et al. Provision of clinical pharmacy services during the COVID-19 pandemic: experiences of pharmacists from 16 European countries. Res Social Adm Pharm. 2020;17(8):1507-17.

69. Martins MA, Medeiros AF, Almeida CD, Reis AM. Preparedness of pharmacists to respond to the emergency of the COVID-19 pandemic in Brazil: a comprehensive overview. Drugs Ther Perspect. 2020;36(10):455-62.

70. Liu C, Patel K, Cernero B, Baratt Y, Dandan N, Marshall O, et al. Expansion of pharmacy services during COVID-19: pharmacists and pharmacy extenders filling the gaps through telehealth services. Hosp Pharm. 2021;57(3):349-54.

71. Kapinos KA, Peters RM, Murphy RE, Hohmann SF, Podichetty A, Greenberg RS. Inpatient costs of treating patients with COVID-19. JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2350145–e2350145.

72. Kanerva M, Rautava K, Kurvinen T, Marttila H, Finnilä T, Rantakokko-Jalava K, et al. Economic impact and disease burden of COVID-19 in a tertiary care hospital: a three-year analysis. PLoS One. 2025;20(5):e0323200.

73. Fargier PB, Damin-Pernik M, Launay M, Gagneux-Brunon A, Bellet F, Beyens MN. COVID-19 infection and risk of adverse drug reactions: cohort study. Therapies. 2025; 80(5):536-45.

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic had significant global repercussions on hospitalized patients, impacting various aspects of hospital care. Understanding these implications is important for improving control and management practices in healthcare. **Purpose:** To analyze and compare the impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial use in hospitalized patients, focusing on therapeutic, laboratorial, microbiological, and pharmacoeconomic aspects. **Methods:** This observational and retrospective study analyzed adult patients hospitalized at the Hospital Israelita Albert Einstein between 2018 and 2022 who used antimicrobials. The data were compared to pre- and during-pandemic periods regarding antimicrobial consumption, incidence of healthcare-associated infections, microbial resistance, hospital costs, adverse events, and the clinical role of pharmacists. The analysis used anonymized institutional data and descriptive statistics, time series, and linear regression methods. **Results:** Over the study period, 268,713 adult hospitalizations were recorded. A rise in hospitalizations (152,122; 56.6%) and antimicrobial use (80,922; 57.2%) during the pandemic was observed, though without statistical significance. Increased consumption of antimicrobial classes such as carbapenems, glycopeptides, polymyxins, and echinocandins was noticed, associated with a higher incidence of healthcare-associated infections, particularly by multidrug-resistant organisms. *Clostridioides difficile* infections decreased. Hospital mortality increased significantly, especially among COVID-19 patients. Total costs rose by 39%, with a notable rise in antimicrobial-related expenses (45.7%) and per-patient costs (33.6%), which were five times higher in COVID-19 cases (590%). Pharmacists faced a higher workload, and adverse drug reactions increased, particularly related to antimicrobials and new drugs introduced during the pandemic, such as remdesivir. **Conclusions:** The COVID-19 pandemic had lasting impacts, particularly on increased antimicrobial use and the emergence of resistant microorganisms. Implementing effective strategies for the rational use of these drugs and rigorous infection control measures are essential to decrease and prevent future complications.

Keywords: COVID-19; Anti-infective agents; Drug resistance, microbial; Cross infection; Pharmacy service, hospital

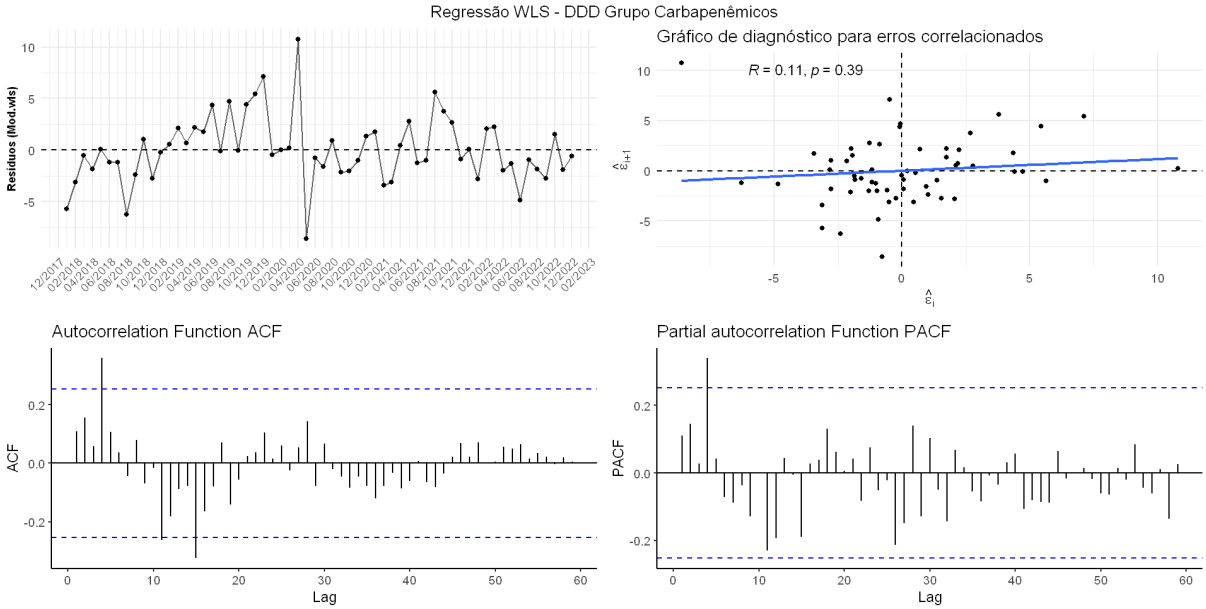
Apêndice

Apêndice 1. Testes da regressão linear

Tabela Suplementar 1. Modelo de regressão linear dose diária definida no grupo carbapenêmicos

Regressão OLS	**Estimativa**	**Erro padrão**	**Valor-t**	**Valor-p**
Intercept	42,760	3,040	14,067	-
Total de pacientes-dia no mês	-0,006	0,001	-7,15	<0,001
Custo total	0,000	0,000	6,774	<0,001
Taxa de ICS (ICS/1000 CVC-DIA)	-2,866	1,435	-1,998	0,051
Taxa de PAV semi (PAV/1000 casos de VM em semi-DIA)	-4,520	1,863	-2,43	0,019

Teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,140; teste de Durbin-Watson para lag 4: valor-p de 0,004; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,008; OLS: *ordinary least squares*; ICS: infecção da corrente sanguínea; CVC: cateter venoso central; PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica.



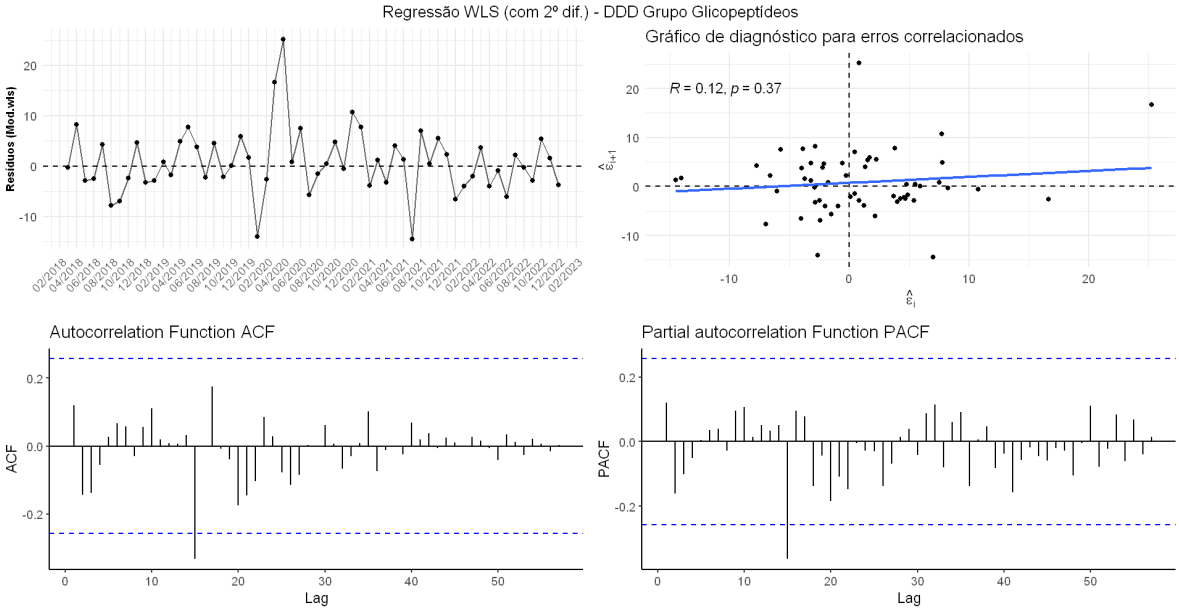
WLS: *weighted least squares;* DDD: dose diária definida; ACF: *autocorrelation function plot*; PACF: *partial autocorrelation function plot.*

Figura Suplementar 1. Análise dos resíduos do modelo regressão WLS da tabela suplementar 1

Tabela Suplementar 2. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo glicopeptídeos

	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Regressão OLS				
Intercept	88,120	6,138	14,357	-
Total de pacientes-dia no mês	-0,015	0,002	-9,46	<0,001
Custo total	1,23E-07	0,000	6,758	<0,001
Regressão WLS				
Intercept	71,690	6,822	10,508	-
Total de pacientes-dia no mês	-0,012	0,002	-6,783	<0,001
Custo total	1,26E-07	0,000	7,963	<0,001
Regressão WLS (com 1ª dif.)				
Intercept	62,340	10,970	5,68	-
Total de pacientes-dia no mês	-0,010	0,002	-4,631	<0,001
Custo total	1,06E-07	0,000	4,987	<0,001
1ª Diferenciação	0,145	0,118	1,234	0,223

Regressão OLS: teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,030; teste de Durbin-Watson para lag 2: valor-p de 0,004; teste de Durbin-Watson para lag 3: valor-p de 0,050; teste de Breusch-Pagan: valor-p de < 0,001; Regressão WLS: teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,012; teste de Durbin-Watson para lag 2: valor-p de 0,034; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,888; WLS(1ª dif.): teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,070, teste de Durbin-Watson para lag 2: valor-p de 0,012; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,969. OLS: *ordinary least squares*; WLS: *weighted least squares*.



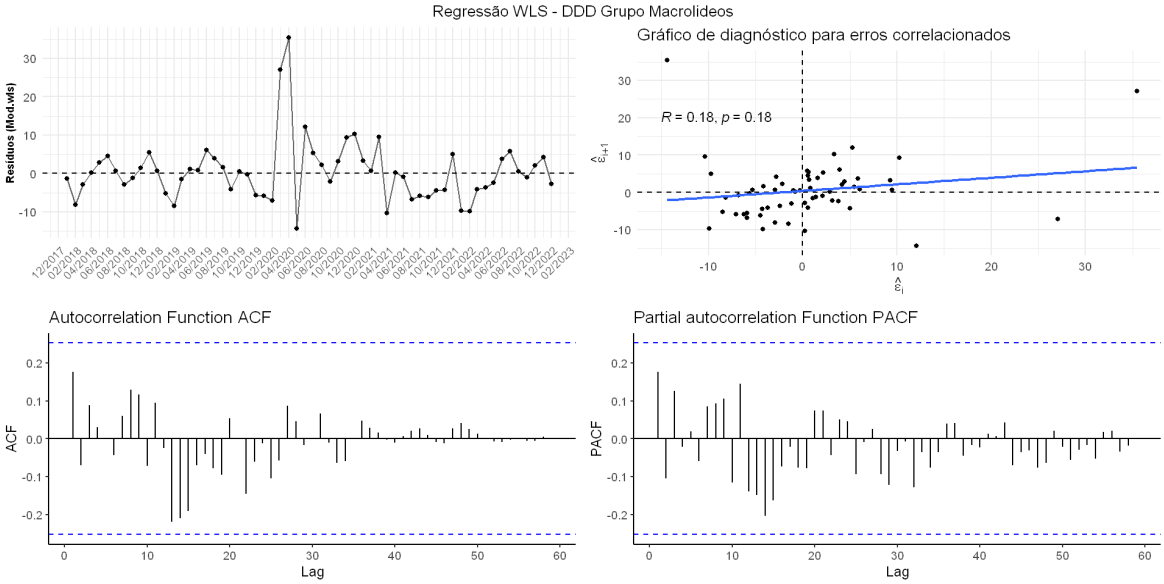
WLS: *weighted least squares;* DDD: dose diária definida; ACF: *autocorrelation function plot*; PACF: *partial autocorrelation function plot*.

Figura Suplementar 2. Análise dos resíduos do modelo regressão WLS (com 2ª dif.) da tabela suplementar 2

Tabela Suplementar 3. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo macrolídeos

	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Regressão OLS				
Intercept	81,840	8,592	9,525	-
Total de pacientes-dia no mês	-0,014	0,002	-6,84	<0,001
Nº óbitos com COVID-19	0,269	0,112	2,396	0,020
Nº de RAM	0,284	0,136	2,079	0,042
Regressão WLS				
Intercept	60,020	7,624	7,872	-
Total de pacientes-dia no mês	-0,009	0,002	-5,29	<0,001
Nº óbitos com COVID-19	0,318	0,122	2,611	0,012
Nº de RAM	0,147	0,082	1,797	0,078

Regressão OLS: teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,250; teste de Breusch-Pagan: valor-p de <0,001; Regressão WLS: teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,090; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,9892; OLS: *ordinary least squares*; RAM: reações adversas a medicamentos; WLS: *weighted least squares.*



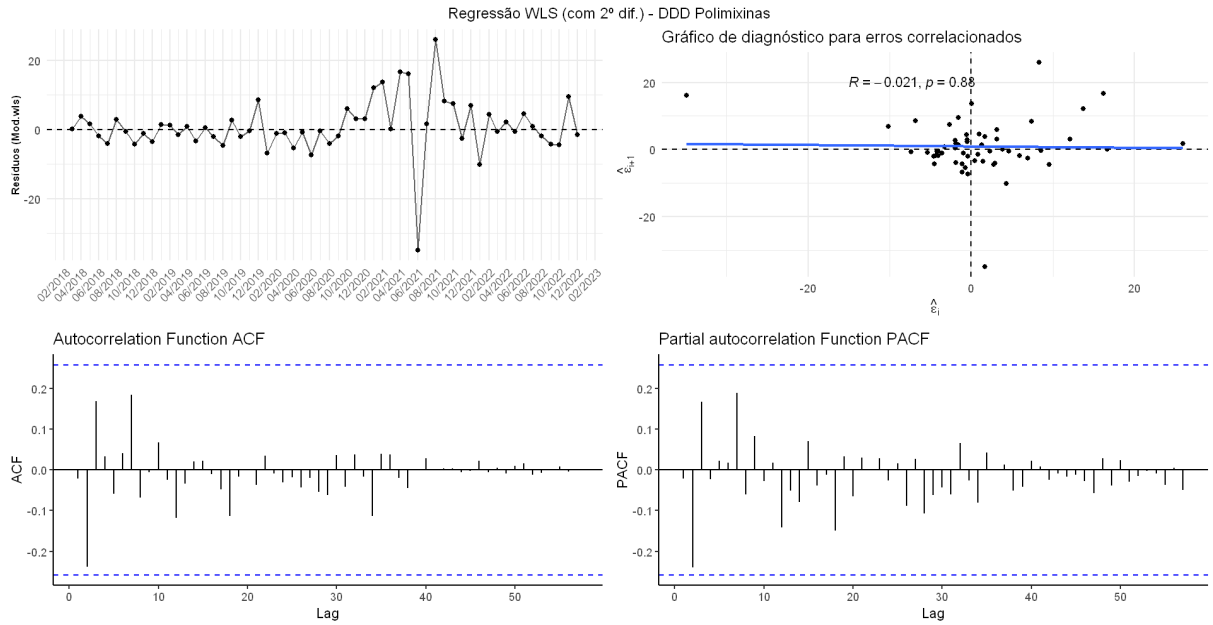
WLS: *weighted least squares;* DDD: dose diária definida; ACF: *autocorrelation function plot;* PACF: *partial autocorrelation function plot.*

Figura Suplementar 3. Análise dos resíduos do modelo regressão WLS da tabela suplementar 3

Tabela Suplementar 4. Modelo de regressão linear dose diária definida polimixinas

	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Regressão OLS				
Intercept	-5,175	4,526	-1,143	-
Custo total	6,37E-08	0,000	3,15	0,003
Taxa de PAV UTI (PAV/1000 casos de VM em UTI-DIA)	-2,311	0,889	-2,601	0,012
Taxa de PAV semi (PAV/1000 casos de VM em semi-DIA)	-18,180	5,267	-3,452	0,001
Multirresistente	2,420	0,809	2,99	0,004
Nº de casos de pneumonia associada a ventilação mecânica	7,511	1,487	5,052	<0,001
Regressão OLS (com 1ª dif.)				
Intercept	-6,128	3,745	-1,636	0,107
Nº total de óbitos	0,283	0,106	2,676	0,010
1ª Diferenciação	0,622	0,097	6,387	<0,001
Regressão WLS (com 1ª dif.)				
Intercept	2,276	0,94452	2,41	0,0193
Nº óbitos com COVID-19	0,278	0,10994	2,528	0,014
1ª Diferenciação	0,610	0,09125	6,681	<0,001

Regressão OLS: Teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,006704; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,003; OLS (1ª dif.): teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,462; teste de Durbin-Watson para lag 2: valor-p de 0,012; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,002; WLS (1ª dif.): teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,572; teste de Durbin-Watson para lag 2: valor-p de 0,024; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,91; OLS: *ordinary least squares;* PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica; VM: ventilação mecânica; WLS*: weighted least squares.*



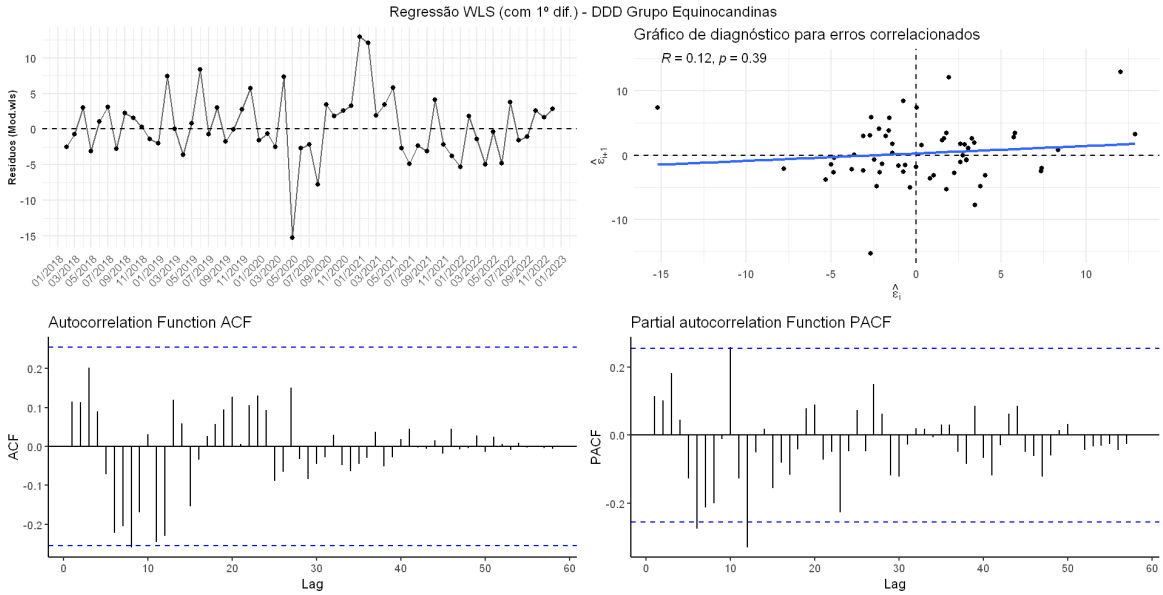
WLS: *weighted least squares*; DDD: dose diária definida; ACF: *autocorrelation function plot*; PACF: *partial autocorrelation function plot*.

Figura Suplementar 4. Análise dos resíduos do modelo regressão WLS (com 2º dif.) da tabela suplementar 4

Tabela Suplementar 5. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo equinocandinas

	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Regressão OLS				
Intercept	7,682	8,212	0,935	0,354
Total de pacientes-dia no mês	-0,005	0,002	-2,73	0,009
Custo total	1,02E-07	0,000	5,548	<0,001
Notas de farmácia	1,53E-03	0,000	3,824	<0,001
Multirresistente	2,006	0,734	2,733	0,009
ESKAPE	-2,100	0,839	-2,503	0,015
Nº de casos de pneumonia associada a ventilação mecânica	2,507	1,085	2,31	0,025
Regressão OLS (com 1ª dif.)				
Intercept	17,980	5,404	3,327	0,002
Total de pacientes-dia no mês	-0,005	0,001	-3,33	0,002
Custo total	6,16E-08	0,000	3,343	0,002
Multirresistente	2,56E+00	0,628	4,075	<0,001
ESKAPE	-2,448	0,684	-3,582	0,001
1ª Diferenciação	0,601	0,103	5,844	<0,001

Regressão OLS: teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de <0,001; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,06365; OLS (1ª dif.): teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,488; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,01993; OLS: *ordinary least squares.*



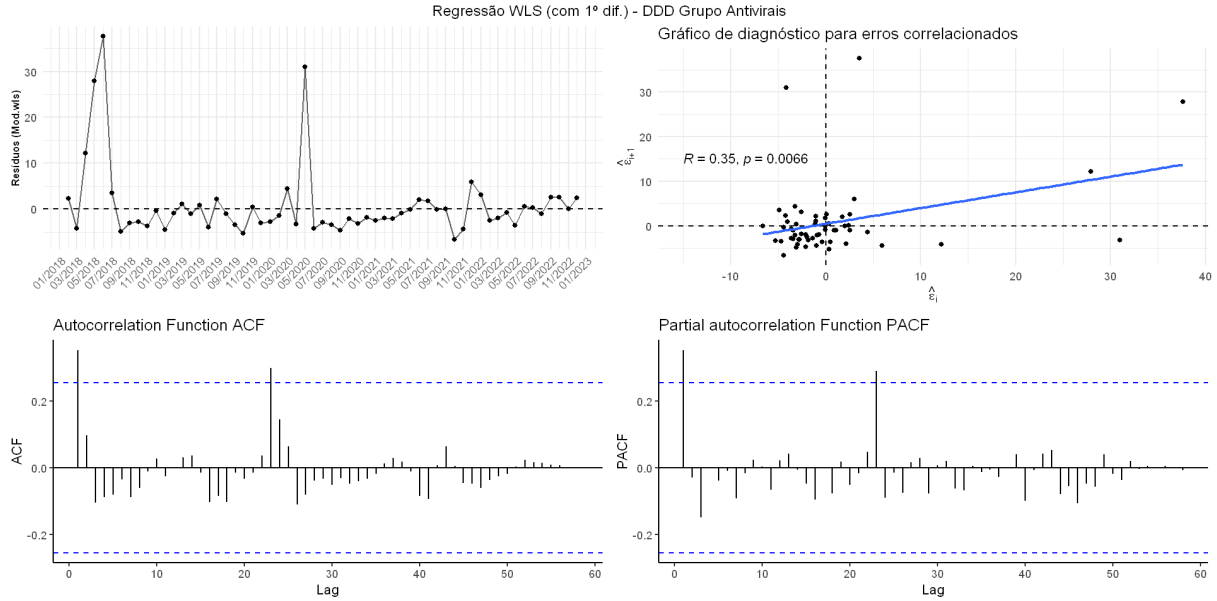
WLS: *weighted least squares;* DDD: dose diária definida; ACF: *autocorrelation function plot*; PACF: *partial autocorrelation function plot*.

Figura Suplementar 5. Análise dos resíduos do modelo regressão WLS (com 1ª dif.) da tabela suplementar 5

Tabela Suplementar 6. Modelo de regressão linear dose diária definida do grupo antivirais

	Estimativa	Erro padrão	Valor-t	Valor-p
Regressão OLS				
Intercept	17,220	4,035	4,268	-
Custo total	-7,19E-08	0,000	-3,13	0,003
Nº de RAM	0,275	0,146	1,881	0,065
Regressão WLS				
Intercept	6,808	3,403	2,001	-
Taxa de incidência por *Clostridioides difficile*	0,5152	0,2626	1,962	0,055
Custo total	-3,532E-08	1,451E-08	-2,433	0,018
Nº de RAM	0,2207	0,09744	2,265	0,027

OLS: teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,008; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,0684; WLS: teste de Durbin-Watson para lag 1: valor-p de 0,006; teste de Breusch-Pagan: valor-p de 0,9955; OLS: *ordinary least squares*; WLS: *weighted least squares;* RAM: reações adversas a medicamentos.



WLS: *weighted least squares;* DDD: dose diária definida; ACF: *autocorrelation function plot*; PACF: *partial autocorrelation function plot*.

Figura Suplementar 6. Análise dos resíduos do modelo regressão WLS (com 1ª dif.) da tabela suplementar 6