

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**PERFIL CLÍNICO E FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES
SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA EM UMA UTI
COVID-19**

DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO

VILA VELHA
AGOSTO/2023

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**PERFIL CLÍNICO E FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES
SUBMETIDOS Á VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA EM UMA UTI
COVID-19**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica, para a obtenção do grau de Mestre em Assistência Farmacêutica.

DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO

VILA VELHA
AGOSTO/2023

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

F475p

Figueiredo, Danilo Hugo Brito.

Perfil clínico e farmacoterapêutico de pacientes submetidos á ventilação mecânica invasiva em uma UTI COVID-19 / Danilo Hugo Brito Figueiredo – 2023.

57f.: il.

Orientador: Tadeu Uggere de Andrade.

Dissertação (mestrado em Assistência Farmacêutica) –
Universidade Vila Velha, 2023.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Ventilação. 3. COVID-19
I. Andrade, Tadeu Uggere de. II. Universidade Vila Velha.
III. Título.

CDD 615

DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO

**PERFIL CLÍNICO E FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES
SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA EM UMA
UTI-COVID-19.**

Dissertação apresentada à
Universidade Vila Velha, como pré-
requisito do Programa de Pós-
graduação em Assistência
Farmacêutica, para a obtenção do
grau de Mestre em Assistência
Farmacêutica.

Aprovada em 03 de agosto de 2023.

Banca Examinadora:



Dr^a. Girlandja Alexandre Brasil - (UVV)



Dr^a. Karla dos Santos Cassaro - (MULTIVIX)



Dr^a. Manuela Martins Cruz - (PMVV)



Dr. Tadeu Uggere de Andrade – (UVV)

Orientador

DEDICATÓRIA

Aos pacientes e seus familiares que foram
acometidos pela COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que nunca me desamparou e não me deixou desistir do desejo de realizar um mestrado acadêmico. Obrigado Deus, a ti toda honra e glória.

Agradeço a minha família e amigos próximos que sempre me estimularam a continuar os estudos.

Um agradecimento especial ao meu orientador e professor Tadeu que acreditou em mim e me estimula mesmo quando eu não acredito tanto.

Aos professores do PPGASFAR pelas informações passadas e dicas durante o curso.

Agradeço a instituição que permitiu a coleta de dados e toda a equipe multidisciplinar que me apoiaram na realização desse trabalho.

Aos meus colegas de trabalho e chefias, por sempre segurarem minhas pontas quando eu precisava resolver alguma coisa durante o expediente.

SUMÁRIO

RESUMO.....	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	25
2.1 OBJETIVO GERAL.....	25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3.0 MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
3.1 DESCRIÇÃO DO SERVIÇO.....	26
3.2 TIPO DE ESTUDO	26
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO	26
3.4 QUESTÕES ÉTICAS.....	27
3.5 COMPILAÇÃO DOS DADOS	27
4. RESULTADOS	32
5. DISCUSSÃO.....	40
6. CONCLUSÃO	48
7. REFERÊNCIAS	49
8. ANEXO	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo Ventilatório.....	7
Figura 2: Fluxograma diagnóstico PAVMI.....	10
Figura 2: Fluxograma seleção de pacientes.....	20
Figura 3: Percentual de pacientes que fizeram uso de antimicrobianos antes da internação hospitalar.....	23
Figura 4: Distribuição percentual dos microorganismos causadores de PAVMI.....	25
Figura 5: Curva de sobrevida estimada pelo método de kaplan-meier para os dias de uso de corticosteroides.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Agrupamento das comorbidades.....	16
Tabela 2: Perfil da população acerca da presença de comorbidades e medicamentos de uso contínuo.....	21
Tabela 3: Correlação idade e sexo versus desfecho óbito.....	21
Tabela 4: Perfil de comorbidades apresentadas pela população do estudo.....	22
Tabela 5: Características farmacoepidemiológicas da população.....	23
Tabela 6: Percentual de pacientes que fizeram uso de antimicrobianos antes da internação da hospitalar.....	24
Tabela 7: Tempo de permanência na UTI / AVMI, necessidade de hemodiálise e uso de corticosteróides.....	25
Tabela 8: Percentual PAVMI e óbitos.....	25
Tabela 9: Uso de Corticosteróides versus PAVMI.....	26
Tabela10: Dias em uso de corticosteróides versus PAVMI.....	26
Tabela 11: Curva de Sobrevida: Impacto dos corticosteróides na mortalidade.....	26
Tabela 12: Consumo de antimicrobianos e custo associados.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVMI – Assistência Ventilatória Mecânica Invasiva
BNM – Bloqueador Neuromuscular
DP – Desvio padrão
FIO₂ – Fração Inspirada de Oxigênio
IOT – Intubação Orotraqueal
IRPM – Incursões Respiratórias por Minuto
MS – Ministério da Saúde
OMS – Organização mundial da saúde
PaO₂ – Pressão Parcial de Oxigênio
PAVMI – Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica Invasiva
RNA – Ácido Ribonucleico
SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRS – Terapia Renal Substitutiva
UTI – Unidade de Terapia Intensiva
VILI - Injúria Pulmonar Induzida pelo Ventilador
VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

RESUMO

FIGUEIREDO, Danilo Hugo Brito M.Sc Universidade Vila Velha – ES, Agosto de 2023. **Perfil Clínico e Farmacoterapêutico de Pacientes Submetidos à Ventilação Mecânica Invasiva em uma UTI COVID-19.** Orientador: Tadeu Uggere de Andrade

O impacto da pandemia da COVID-19 na população mundial, especialmente para aqueles pacientes que desenvolveram a forma mais grave com necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e de ventilação mecânica invasiva (VMI), foi devastador. Dentro do contexto de cuidados em saúde, tem-se a problemática das infecções relacionadas à assistência à saúde, como um importante fator que piora o prognóstico dos pacientes em VMI, somado a isso tem-se um aumento de consumo de antimicrobianos que tem impacto diretamente na microbiota hospitalar. O objetivo foi traçar o perfil clínico e farmacoterapêutico dos pacientes diagnosticados com COVID-19 submetidos à ventilação mecânica invasiva e correlacionar com as infecções secundárias e o uso de antimicrobianos. Tratou-se de um estudo epidemiológico observacional retrospectivo acerca desses pacientes e sua evolução clínica. O perfil foi traçado através de coleta de informações descritas no prontuário informatizado dos pacientes: sexo, idade, presença de comorbidades, utilização de medicamentos para controle ou tratamento destas, uso de antimicrobianos antes da internação hospitalar, ocorrência da pneumonia associada a ventilação mecânica invasiva (PAVMI), dias em uso de corticosteroides, insuficiência renal, uso de antimicrobiano dentro da UTI e microorganismos isolados nas culturas biológicas. O período de coleta de dados foi de Abril/2020 – Abril/2021. Para as análises estatísticas utilizou-se os programas IBM SPSS *Statistics version 24* e MedCalc *version 19.4.1* e os resultados foram expressos em percentuais, média e desvio padrão. Os resultados revelaram que 69,2% dos pacientes eram do sexo masculino, a idade média observada foi 68 anos, 88% possuíam comorbidades documentadas e 81% utilizavam medicamentos de uso domiciliar, 59% tiveram o diagnóstico de PAVMI e uma taxa de mortalidade de 45%. Conclui-se o impacto negativo das PAVMI's em relação ao desfecho óbito e também reitera a importância dos corticosteroides em relação a sobrevida. Por ser o primeiro trabalho no âmbito estadual que visa identificar esse nicho de pacientes, sugere-se que a instituição crie um programa de gerenciamento de antimicrobianos, considerando o perfil da unidade e dos pacientes.

Palavras chaves: VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA; UTI; COVID-19; PAVMI

ABSTRACT

FIGUEIREDO, Danilo Hugo Brito, M.Sc/ University of Vila Velha – ES, August de 2023. **Clinical and Pharmacotherapeutic Profile of Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation in an ICU COVID-19**, Advisor: Tadeu Uggere de Andrade

The impact of the COVID-19 pandemic on the world's population, especially for those patients who developed the most severe form requiring admission to the Intensive Care Unit (ICU) and invasive mechanical ventilation (IMV), was devastating. Within the context of health care, there is the problem of complications related to health care, as an important factor that worsens the prognosis of patients on IMV, in addition to this, there is an increase in the consumption of antimicrobials that have a direct impact on the hospital microbiota. The objective is to trace the clinical and pharmacotherapeutic profile of patients admitted with COVID-19 admitted to invasive mechanical ventilation and correlated with secondary drugs and the use of antimicrobials. This is a retrospective observational epidemiological study about these patients and their clinical evolution. The profile was traced through the collection of information described in the patients' computerized records: gender, age, presence of comorbidities and use of drugs to control or treat them, use of antimicrobials before hospitalization, occurrence of pneumonia associated with invasive mechanical ventilation (VAIP), days on corticosteroids, renal ingestion, use of antimicrobials in the ICU and microorganisms isolated in biological cultures. The data collection period was from April/2020 to April/2021. For statistical analyses, IBM SPSS Statistics version 24 and MedCalc version 19.4.1 programs were used and the results were expressed in percentages, mean and standard deviation. The results revealed that 69.2% of the patients were male, with a mean age of 68 years, 88% had documented comorbidities and 81% used home-use medications, 59% were diagnosed with VAP and a mortality rate of 45%. It concludes the negative impact of PAVMI's in relation to death and also reiterates the importance of corticosteroids in relation to survival. As it is the first work at the state level that aims to identify this niche of patients, it is suggested that the institution create an antimicrobial management program, according to the profile of the unit and patients.

Keywords: INVASIVE MECHANICAL VENTILATION; UTI; COVID-19; PAVMI

1. INTRODUÇÃO

1.1 PANDEMIA COVID-19

Desde o dia 31 de dezembro de 2019, quando autoridades chinesas emitiram o primeiro alerta para Organização Mundial de Saúde (OMS), sobre a ocorrência de uma série de casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan na China, a dinâmica mundial foi afetada (CHAN et al., 2020). Logo depois, o vírus SARS-CoV-2 foi identificado como agente etiológico da pneumonia viral, também chamada de COVID-19 (CHAN et al., 2020). Por se tratar de uma doença respiratória das vias aéreas superiores, a transmissão pode ocorrer através de transmissão direta por meio de gotículas emitidas por indivíduos infectados para indivíduos suscetíveis, pode ocorrer transmissão a partir de superfícies de contato e transmissões aéreas por meio de aerossóis (KERBL *et al.*, 2020).

Considerando a facilidade como a doença pode ser transmitida, o vírus se espalhou de maneira rápida, posteriormente surgiram os primeiros casos em cidades vizinhas, depois nos estados, países vizinhos até que o controle foi perdido e tornou-se uma pandemia global (GUAN et al., 2020).

1.2 CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA, MECANISMOS DE TRANSMISSÃO E FISIOPATOLOGIA

Do ponto de vista filogenético o vírus SARS-CoV-2, pertence a ordem Nidovirales, da família Coronaviridae e do gênero Betacoronavirus. Trata-se de um vírus envelopado, esférico e de ácido ribonucleico (RNA) fita simples (ASHOUR et al., 2020).

Em termos de mecanismo de infecção, o SARS-CoV-2 penetra nas células epiteliais respiratórias através da ligação com o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ACE-2) em seguida a proteína transmembranar serina 2 capta o vírus para o meio intracelular através da clivagem da ACE-2 (PATANGHEY et al., 2021). Como todos os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, ou seja, não possuem maquinário celular para se reproduzir, ao adentrar a célula hospedeira, a fita de RNA viral acopla-se ao material genético celular e o vírus passa a utilizar o maquinário celular para se replicar (PATANGHEY et al., 2021).

Nesse momento é provocada uma resposta imunológica com produção de citocinas inflamatórias, interferons, levando a um processo de infiltração de células de defesa (neutrófilos e macrófagos) no parênquima pulmonar, a presença dessas células por sua vez, gera sinalização para produção de mais células de defesa a partir da expressão de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF – α) (GUO et al., 2020). Essa engrenagem inflamatória, pode levar ao colapso alveolar, levando a uma diminuição da área de troca gasosa pulmonar e consequentemente hipoxemia (HU, HUANG, YIN, 2021).

Dentro do contexto da COVID-19, os pacientes podem evoluir para quadros assintomáticos e quadros com sintomas leves semelhante a uma síndrome gripal, onde os principais sinais e sintomas iniciais são: tosse, febre, obstrução nasal, anosmia, disgeusia, dor de cabeça, mal-estar, fraqueza, astenia, dispneia mialgia e diarreia (KOKKORIS *et al.*, 2021). Nestas duas situações a resposta imunológica é efetiva e não há grandes repercussões clínicas (ZHANG et al., 2020).

No entanto, um outro grupo de pacientes podem evoluir para quadros moderados / graves e correspondem a aproximadamente 10% de todos os casos, para estes, faz-se necessário rápida intervenção com internação em unidade de terapia intensiva (UTI), vigilância respiratória, suplementação de oxigênio conforme saturação de oxigênio e instituição de medidas de suporte (BERLIN, GULICK, MARTINEZ, 2020).

Nesses casos pode ocorrer exacerbação da resposta imunológica (tempestade de citocinas), onde geralmente o paciente evolui com extenso acometimento pulmonar, proveniente da infiltração em massa pelas células de defesa, ocasionando lesão dos alvéolos com consequente extravasamento do conteúdo alveolar, o que leva a uma fragilidade do parênquima (HU, HUANG, YIN, 2021).

1.3 EVOLUÇÃO CLÍNICA

A evolução da gravidade pela infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser dividida em três estágios: estágio 1: Infecção inicial - viremia - corresponde a fase de resposta do organismo ao vírus, nessa fase podem estar presentes sintomas leves e geralmente acontece nos cinco primeiros dias. Estágio 2, pode ser definido como a fase respiratória ou pulmonar, a partir desse momento o paciente apresenta desconforto respiratório, com hipóxia (queda da saturação de O₂), acompanhado de aumento frequência respiratória e necessidade de suplementação de O₂. Os pacientes

nesse estágio podem se beneficiar de ventilação não invasiva (VNI) com pressão positiva, que consiste em fornecer oxigênio para o paciente com volume e pressão controlados, por um maior período com intuito de corrigir os índices de oxigenação (GANDHI & LYNCH, 2021).

Já o estágio 3 refere-se a fase hiperinflamatória e pode cursar com a presença de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), alterações hemodinâmicas, insuficiência cardíaca e especialmente Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (GATINONI, et al., 2020).

Nesse cenário, a SDRA é uma entidade clínica reconhecida e frequente nos pacientes que evoluem com formas mais graves de COVID-19 (GRASSELLI et al., 2023). Conforme estabelecido pelos critérios de Berlim a SDRA é definida pela presença de insuficiência respiratória de início agudo, infiltrado bilateral pulmonar na radiografia de tórax e relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$, esta relação é calculada a partir do valor da pressão parcial de oxigênio (PaO_2) obtido através do exame de gasometria arterial, dividido pela fração inspirada oxigênio pelo paciente (FIO_2) (GRASSELLI et al., 2023). A SDRA pode ser classificada em leve, moderada e grave, conforme quadro abaixo:

Quadro 1 – Classificação da SDRA.

TIPOS DE SDRA	RELAÇÃO $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (PF)
LEVE	$200 < \text{PF} < 300$
MODERADA	$100 < \text{PF} < 200$
GRAVE	$\text{PF} > 100$

Fonte: Diretrizes Brasileira de Ventilação Mecânica (2013).

Independente do estágio que o paciente esteja, as diretrizes internacionais recomendam que nas situações em que o paciente apresenta alterações do estado mental, esforço respiratório, frequência respiratória acima de 28 incursões respiratórias por minuto (IRPM), acidose respiratória aguda, disfunção aguda de órgãos e alterações hemodinâmicas, este deve ser transferido para UTI, para que através da intubação orotraqueal (IOT) a ventilação mecânica invasiva (VMI) seja instituída na tentativa de proteger a via aérea e diminuir os danos causados pela hipoxemia ao parênquima pulmonar e demais órgãos (PISANO et al., 2021).

1.4 CUIDADOS CLÍNICOS - UTI E VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA

De acordo com a Resolução nº 2.271, de 14 de fevereiro de 2020, a UTI é definida como:

“um ambiente hospitalar com sistema organizado para oferecer suporte vital de alta complexidade, com múltiplas modalidades de monitorização e suporte orgânico avançados para manter a vida durante condições clínicas de gravidade extrema e risco de morte por insuficiência orgânica. Essa assistência é prestada de forma contínua, 24 horas por dia, por equipe multidisciplinar especializada (CFM, 2020).”

Considerando o conceito exposto e o perfil clínico dos pacientes acometidos com as formas mais graves de COVID-19, no qual apresentam insuficiência respiratória, que é uma disfunção orgânica, entende-se que uma considerável parcela desses pacientes se beneficiará dos cuidados intensivos (MONTASTRUC et al., 2020).

Por ser um setor com recursos tecnológicos e humanos especializados em cuidado dos pacientes críticos, a UTI é o ambiente mais indicado para pacientes que necessitam de ventilação mecânica invasiva, pois, toda a equipe multidisciplinar consegue realizar uma monitorização rigorosa e multiparamétrica do paciente (MURTHY et al., 2020).

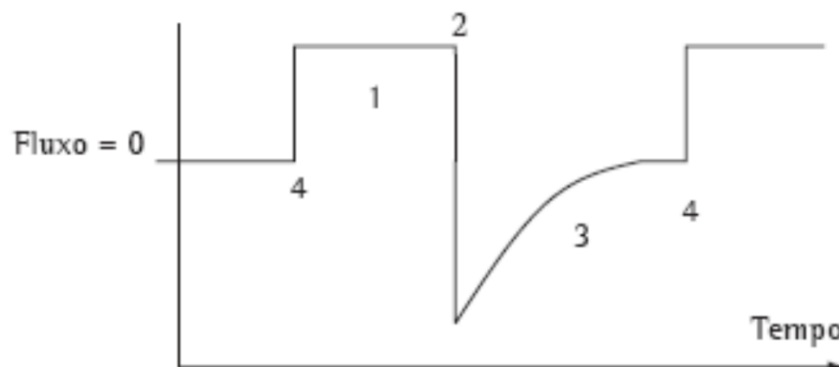
De maneira simplificada a VMI, pode ser definida como uma modalidade de tratamento médico onde através de um aparelho (ventilador) é possível substituir total ou parcialmente a ventilação espontânea do paciente (AMIB, 2013). Como exposto anteriormente, o pulmão do paciente acometido pela forma grave de COVID-19 torna-se insuficiente para realizar a troca gasosa e para que o organismo não entre em colapso faz-se necessário o uso da VMI para realizar esse trabalho (AMIB, 2013). Somado a isso, quando o ventilador passa a comandar esse processo, o pulmão entra em uma espécie de repouso que juntamente com outras medidas clínicas, espera-se a reversão da hipoxemia e recuperação da capacidade pulmonar (AMIB, 2013).

Contudo, a mecânica respiratória não é tão simples, trata-se de um sistema complexo que envolve vários mecanismos regulatórios, a nível de sistema nervoso central e a nível de sangue periférico para controle efetivo da saturação de oxigênio (BEITLER & MADAHAR, 2020). Por conta disso, quando a VMI é iniciada, vários fatores são analisados e cálculos são realizados para que não aconteça injúria pulmonar induzida pelo ventilador (VILI), (BEITLER & MADAHAR, 2020).

Para entender melhor a dinâmica da ventilação mecânica faz-se necessário demonstrar princípios básicos da fisiologia respiratória, conceitos e termos utilizados (CARVALHO et al., 2007). Em um indivíduo sadio, a respiração ocorre da seguinte maneira: através da inspiração o ar rico em oxigênio passa pela via aérea superior até chegar ao pulmão mais precisamente ao alvéolo, essa estrutura microscópica é responsável por realizar a troca gasosa com os capilares sanguíneos, do meio mais concentrado para o meio menos concentrado, em contrapartida o gás carbônico (CO_2) que é um metabólito da respiração celular, também é retirado da corrente sanguínea onde passa pelo pulmão para ser expirado (CARVALHO et al., 2007).

Deste modo, o ciclo respiratório é dividido em fases: fase 1: ciclo inspiratório; fase 2: chamada de ciclagem, é um comando cerebral que sinaliza o final da inspiração; fase 3 que é a expiração e a fase 4 que é um comando de disparo que sinaliza o final da expiração (CARVALHO et al., 2007). A figura 1 abaixo demonstra com clareza essas quatro fases:

Figura 1 – Ciclo Ventilatório



Fonte: Carvalho et al. (2007).

Após a IOT é conectado ao tubo endotraqueal um circuito respiratório que é composto por ramo inspiratório e ramo expiratório, cada ramo possui uma válvula que vai determinar a entrada e a saída de ar respectivamente (CAWLEY, 2019). De uma maneira geral o ventilador pode controlar a frequência respiratória (FR), o volume corrente de ar (VC), a pressão expiratória positiva (PEEP) e a FIO_2 , além disso medidas adicionais são necessárias para que a ventilação mecânica seja de acordo com as necessidades atuais do paciente e que não cause nenhum dano (CAWLEY, 2019).

Para os pacientes com SDRA a recomendação é que seja instituída ventilação protetora, com intuito de não lesionar o pulmão já acometido e o volume corrente deve ser entre 4-8 ml/ quilograma (kg) de peso predito (GRASSELLI et al., 2023).

Uma alternativa de tratamento complexa, porém, de efeito benéfico para os pacientes com SDRA é a recomendação da utilização da manobra prona, que tem o objetivo de facilitar a redistribuição sanguínea pulmonar, promover a abertura de áreas pulmonares colapsadas e melhorar a oxigenação (GUERIN et al., 2020). Esta manobra consiste em retirar o paciente da posição supina e colocá-lo na posição ventral, vale destacar que a realização desse procedimento requer uma equipe treinada e atenta a todos os parâmetros do paciente crítico (GUERIN et al., 2020).

1.5 TERAPIA MEDICAMENTOSA:

Para os pacientes em ventilação mecânica com SDRA, a terapia medicamentosa é fundamental para sucesso do tratamento (OLIVEIRA et al., 2020). Durante a IOT são utilizados bloqueadores neuromusculares, hipnóticos, sedativos, opióides e anestésicos calculados de acordo com o peso do paciente e, após o procedimento, a continuidade do tratamento se dá através da utilização sedativos e analgésicos em infusão contínua (OLIVEIRA et al., 2020). Os sedativos têm a função de causar hipnose, depressão respiratória e amnésia, essa situação é extremamente importante pois controla agitação, ansiólise e favorece a diminuição do tônus muscular, para que o ventilador exerça sua função (OLIVEIRA et al., 2020).

Em relação aos analgésicos eles são importantes para que o paciente não sinta nenhum tipo de desconforto nociceptivo pela presença do tubo em si para que a dor não impacte no manejo ventilatório e não cause repercussões hemodinâmicas (OLIVEIRA et al., 2020).

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) em infusão contínua, também são utilizados com a intenção de melhorar a oxigenação do paciente através do relaxamento da musculatura lisa pulmonar e facilitar a ventilação mecânica protetora dos pacientes hipoxêmicos (SOPATI,2023).

Além dos benzodiazepínicos, anestésicos e opióides, outras classes de medicamentos também são utilizadas em pacientes em AVMI e SDRA, por exemplo: corticosteroides, anticoagulantes, procinéticos, inibidores da bomba de prótons,

drogas vasoativas quando há instabilidade hemodinâmica e antimicrobianos quando há suspeita de infecção concomitante (OLIVEIRA et al., 2020).

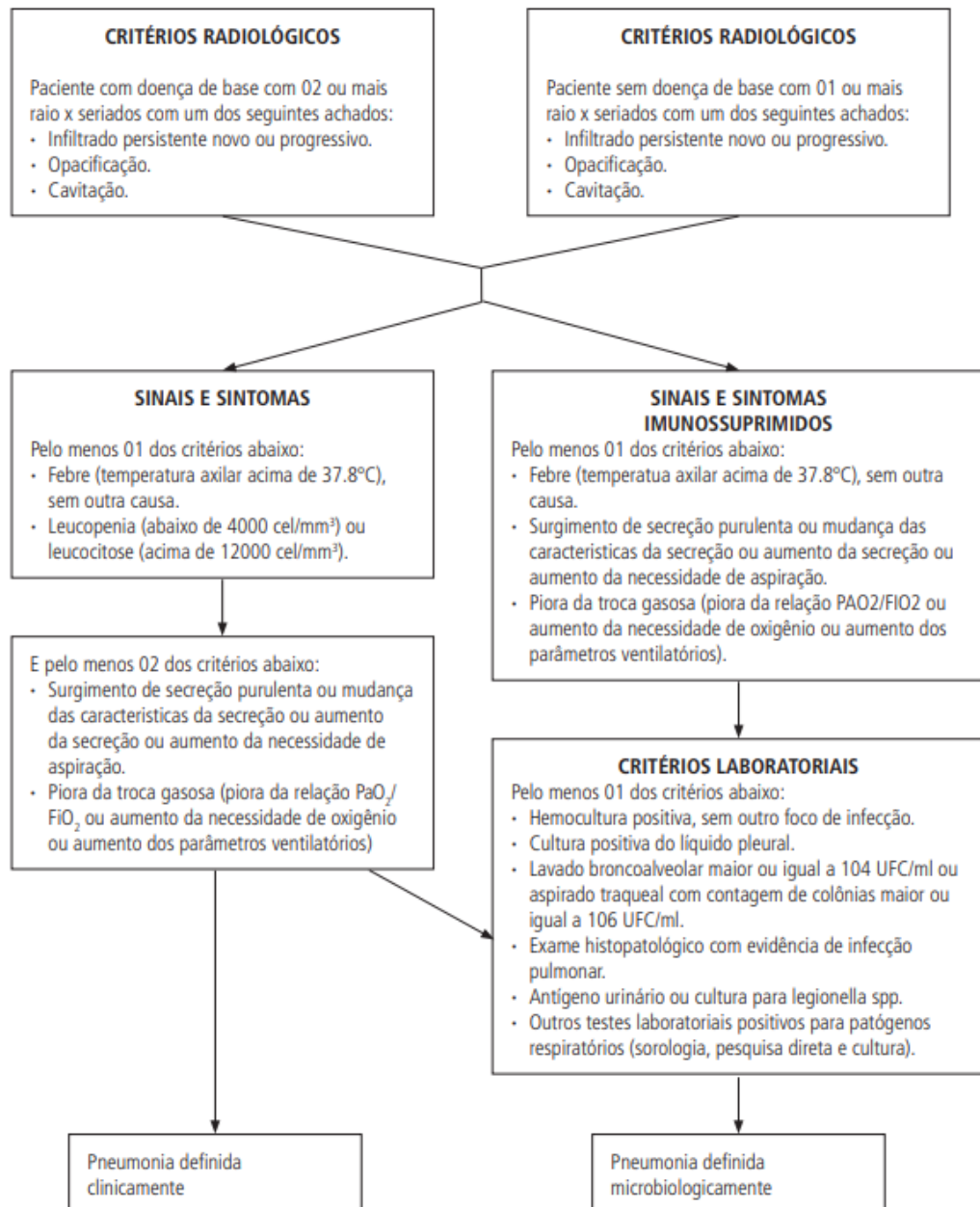
1.6 INFECÇÕES SECUNDÁRIAS E TERAPIA ANTIMICROBIANA:

A partir do momento que o paciente é sedado e passa a depender da ventilação mecânica, tem-se um cenário de inserção de cuidados de enfermagem, médicos e da equipe de fisioterapia, todos esses cuidados requerem manipulação do paciente e nos aparelhos que o acercam (MACVANE, 2017).

De caráter não intencional, a manipulação do paciente pela equipe pode trazer efeitos deletérios como por exemplo: PAVMI, infecções de corrente sanguíneas associada a cateter (ICSRC), infecções do trato urinário associadas a cateter vesical (ITUAC), podendo levar a ocorrência de quadros de sepse, choque séptico e insuficiência renal (EINCHENBERGER & THADEN, 2019). Essas infecções podem se desdobrar em outras complicações clínicas, o que acarreta aumento do tempo de duração da ventilação mecânica, do tempo de permanência na UTI, da taxa de mortalidade e de sequelas dos pacientes que evoluem para alta hospitalar (MACVANE, 2017).

A principal infecção secundária dos pacientes ventilados mecanicamente é a PAVMI, que segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é definida como pneumonia que ocorre após 48 horas de instituição de AVMI, somado a critérios radiológicos, clínicos, laboratoriais e microbiológicos (ANVISA, 2013). A figura 2 abaixo, demonstra os critérios adotados pela ANVISA para o diagnóstico de PAVMI.

Figura 2 – Fluxograma diagnóstico de PAVMI



Fonte: Critérios diagnósticos de IRAS, 2013.

Do ponto de vista epidemiológico, bactérias patogênicas presentes no ambiente hospitalar são os principais agentes causadores das PAVMI, são caracterizadas por serem organismos vivos que necessitam de um meio ideal para se reproduzir e são categoricamente divididas em dois grupos: gram positivas e gram negativas, além de possuir diferenças na composição estrutural, possuem diferenças em relação a capacidade de virulência (OMS, 2022).

De modo adicional, as infecções fúngicas não são tão raras no contexto de AVMI e a sua ocorrência está associada a altas taxas de mortalidade principalmente

em pacientes imunossuprimidos, este fator de risco é especialmente importante, sobretudo, porque o uso de corticosteróides faz parte do tratamento do paciente com COVID-19 e SDR (ANTINORI, MILAZZO & RIDOLFO, 2020).

Uma vez que a PAVMI é diagnosticada, o tratamento é realizado com antimicrobianos, deste modo, a composição química e o espectro de ação dos mesmos devem ser observados no momento da escolha para o tratamento das infecções (ANVISA, 2023). Partindo do pressuposto acima, o uso dos antimicrobianos deveria ser guiados a partir do perfil da bactéria/fungo, o que não ocorre na prática por alguns fatores a saber: 1º) **Gravidade do paciente:** dentro do contexto de uma UTI aguardar o isolamento de microorganismo para depois tratar o paciente com sinais de gravidade, torna-se inviável. 2º) **Indisponibilidade de Recursos Financeiros e Diagnósticos:** sabe-se que nem todos os hospitais possuem serviço de microbiologia que forneça respostas rápidas, por conta disso, a utilização inicial de antimicrobianos em grande parte das instituições, acontece de forma empírica (THWAITES et al., 2019).

A OMS, no entanto, elenca algumas considerações que devem ser observadas pelo prescritor para a escolha do agente antimicrobiano de modo empírico, por exemplo: apresentação clínica do paciente, história epidemiológica, perfil epidemiológico da instituição e exames complementares do paciente, assim, de posse dessas informações é possível utilizar antimicrobianos de maneira mais assertiva (ANVISA, 2023).

Nesse contexto, entendendo que a sobrevivência é um princípio natural da vida e que os antimicrobianos têm ação deletéria sobre as estruturas das bactérias/fungos, a partir do momento que o uso de antimicrobianos assume uma velocidade expressiva de consumo e na maioria das vezes não é possível utilizar o modelo guiado pelo microorganismos, estes por sua vez, especialmente as bactérias começaram a criar mecanismos de resistência (EINCHENBERGER; THADEN, 2019). A partir do momento que existe utilização inadequada de antimicrobianos, o efeito deletério esperado por estes não acontece, há sobrevivência microbiana com desenvolvimento de mecanismos protetores contra os antibióticos e transmissão genética aos seus descendentes no momento da reprodução (EINCHENBERGER; THADEN, 2019).

Assim, de acordo com a OMS, o enfrentamento a resistência bacteriana é um desafio global que deve ser abraçado por todos os países sem exceção (OMS, 2019). Isso porque os mecanismos de resistência bacterianos estão cada vez mais

complexos e inteligentes, a disponibilidade de antimicrobianos é finita e as pesquisa sobre novos fármacos pela indústria farmacêutica não parece ser tão interessante (OMS, 2019).

Dentro desse contexto literatura e a prática clínica trazem várias espécies de bactérias patogênicas com múltiplas resistências a diversas classes de antimicrobianos em pacientes internados em UTI, o isolamento dessas espécies só reforça a emergência da resistência bacteriana e o impacto que ela pode ter na vida de um paciente crítico que já enfrenta uma disfunção orgânica ameaçadora á vida (COSTA et al., 2022).

Desse modo, utilização de antimicrobianos que possuem amplo espectro de atividade antibacteriana, deve ser limitado, restrito e guiado por protocolos a partir da melhor evidência científica disponível, e principalmente através do engajamento de todos que participam do cuidado do paciente (NHSN, 2023).

Proporcionalmente ao desenvolvimento de infecções secundárias, tem-se um aumento de consumo de antimicrobianos, diante disso, análises de consumo são importantes, pois, podem prever o perfil de resistência bacteriana do ponto de vista institucional, como também é uma ferramenta para análise farmaeconômica a fim de garantir a sustentabilidade financeira das instituições (SANTOS et al., 2023).

Logo, pensando nos protocolos institucionais para o uso de antimicrobianos e na complexidade da utilização de medicamentos em um ambiente de terapia intensiva, torna-se importante a adoção de uma dinâmica estabelecida com três personagens principais: paciente, prescritor e dispensador (ANVISA, 2023).

Essa tríade no cenário hospitalar, é de extrema importância pois o indivíduo internado na UTI quase sempre está em uso de múltiplos medicamentos e passa por várias intervenções terapêuticas, o que aumenta as chances de eventos adversos relacionados a medicamentos o que pode ser evitado com a atuação desses profissionais (HUTTNER et al., 2020).

1.7 DESABASTECIMENTO E DESINFORMAÇÃO:

Juntamente com as mortes causadas em todo mundo, a pandemia da COVID-19 tornou mais evidente a necessidade de racionalidade no uso de medicamentos em UTI, isso porque a alta demanda ocasionou esgotamento de medicamentos essenciais para o manejo dos pacientes submetidos a ventilação mecânica invasiva e de antimicrobianos (LISBOA et al., 2021).

Independente de possuir caráter público ou privado, a maioria das instituições que possuem a especialidade em cuidados intensivos foram afetadas pelo desabastecimento de insumos de saúde, culminando também em impactos de ordem financeira (PINHEIRO et al., 2022).

Conforme o modelo econômico vigente, a alta demanda elevou expressivamente os preços de compra dos medicamentos comprometendo o orçamento das instituições (PINHEIRO et al., 2022). Estes fatos, reforçam a importância da adoção de práticas em saúde baseadas em evidências, juntamente com a abordagem multidisciplinar para garantia do uso racional de medicamentos e segurança do paciente (PINHEIRO et al., 2022).

Outra circunstância vivenciada nos tempos pandêmicos foi a pandemia paralela das desinformações, onde a veiculação de teorias de conspiração, falsas informações a respeito da doença e tratamento, ocasionaram um consumo desenfreado pela população de medicamentos sem evidências científicas comprovadas para o tratamento e profilaxia para a COVID-19 (CLEMENTE-SUAREZ et al., 2022). Entre eles estão: antimicrobianos, antiparasitários, antimaláricos e outros, sendo que o uso irracional de medicamentos eleva o risco de ocorrência de reações adversas graves como por exemplo: alterações cardiovasculares e alterações hepáticas (PAUMGARTTEN; OLIVEIRA, 2020).

Porém, risco maior em termos de saúde pública mundial refere-se ao consumo irracional de antimicrobianos, pois possui influência direta sobre desenvolvimento de resistência bacteriana (PAUMGARTTEN; OLIVEIRA, 2020).

Assim sendo, a resistência bacteriana impacta, de modo negativo, diretamente a saúde e recuperação de pacientes graves com COVID-19. Por essa razão, torna-se essencial a compreensão das condições desses pacientes internados para seja possível definir a conduta mais apropriada e eficaz para o tratamento destes e então, para reduzir os impactos causados pela pandemia, tanto sobre a qualidade de vida dos acometidos pela COVID-19, quanto sobre os custos e planejamento das instituições hospitalares.

Logo entendendo a importância do estado do Espírito Santo como um dos estados referência na condução da pandemia para todo o Brasil, a elaboração de dados acerca da evolução clínica, perfil clínico e farmacoterapêutico, infecções secundárias e uso de antimicrobianos em pacientes com COVID-19, pode contribuir de modo positivo para as instituições hospitalares e financiadores de recursos em saúde para o dimensionamento assistencial e financeiro dos serviços.

Importante ressaltar que até o momento este é o primeiro trabalho no estado do Espírito Santo que objetivou traçar o perfil clínico dos pacientes graves com COVID-19.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Traçar o perfil clínico e farmacoterapêutico dos pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva com COVID-19, correlacionar com as infecções secundárias e uso de antimicrobianos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conhecer o perfil sociodemográfico, clínico e farmacoterapêutico dos pacientes submetidos a ventilação mecânica invasiva em uma Unidade de Terapia Intensiva;
- Avaliar o consumo de antimicrobianos pré internação hospitalar;
- Determinar o perfil microbiológico das pneumonias associadas a ventilação mecânica invasiva (PAVMI), bem como a sua frequência;
- Identificar os principais antimicrobianos de amplo espectro utilizados no período;
- Correlacionar a ocorrência de PAVMI's com óbitos e custos;
- Correlacionar o uso de corticosteróides e a sobrevida dos pacientes;

3.0 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESCRIÇÃO DO SERVIÇO

Trata-se de uma unidade geral de atenção a saúde, de alta complexidade, de caráter privado, situado na cidade de Vitória, no estado do Espírito Santo. O hospital atende planos de saúde regulamentados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Possui 184 leitos na sua totalidade, divididos em: cinquenta e cinco leitos de UTI'S de várias especialidades e cento e vinte nove leitos de enfermaria (internação). O hospital conta também com: Pronto Socorro Adulto, Pronto Socorro Pediátrico, Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico (SADT), Centro Cirúrgico, Órtese, Prótese e Materiais Especiais (OPME), Hemodinâmica, Quatro Farmácias (uma central e três satélites), Central de Esterilização de Materiais (CME), Nutrição, Serviço de Controle de Infecções Hospitalares (SCIH), Psicologia, Fisioterapia, Hotelaria, Assistência Social, Odontologia, Rouparia, Enfermagem, Higienização e Laboratório de Análises Clínicas próprio. Possui corpo clínico fechado e conta atualmente com aproximadamente 400 médicos (Coordenação, Médicos Assistentes, Anestesiastas, Cirurgiões, Plantonistas e Rotina). Durante a pandemia, o hospital se tornou referência no atendimento a pacientes com COVID-19 e conta com certificações nacionais e internacionais a respeito da qualidade dos serviços prestados.

3.2 TIPO DE ESTUDO

Tratou-se de um estudo epidemiológico observacional, descritivo, do tipo retrospectivo, sendo que os sujeitos de análise foram pacientes admitidos em uma UTI submetidos a ventilação mecânica invasiva, diagnosticados com COVID-19, em um hospital privado.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

Crítérios de Inclusão: Todos os pacientes submetidos a ventilação mecânica invasiva, diagnosticados com COVID-19 admitidos em uma UTI.

Crítérios de Exclusão:

- Pacientes menores de 18 anos de idade;

- Gestantes;
- Pacientes que utilizaram ventilação mecânica invasiva por menos de 48 horas;
- Pacientes que foram submetidos a AVMI em outros serviços;
- Pacientes em AVMI que oriundos de outros setores do hospital;

3.4 QUESTÕES ÉTICAS

Todo o trabalho foi realizado dentro das normas de ética em pesquisa com seres humanos e foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP-CIAS), sob parecer número 5.368.995 em 26 de Abril de 2022 (Anexo 1).

3.5 COMPILAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram extraídos dos prontuários informatizados dos pacientes, através do sistema informatizado MV2000[®] e compilados em uma planilha elaborada no programa Excel[®] 2023. A premissa inicial para a coleta dos dados foi através do número de atendimento que é único e exclusivo de cada paciente e o período de coleta compreendeu um ano (Abril/2020 – Abril/2021).

A partir do número de atendimento, para cada paciente admitido na UTI que foi submetido a ventilação mecânica invasiva na referida unidade, foram coletadas variáveis sociais e farmacoepidemiológicas descritas em prontuário eletrônico como:

- Idade;
- Sexo Biológico;
- Presença de comorbidades;
- Medicamentos de uso domiciliar;
- Uso de antimicrobianos pré internação hospitalar;

Para o sexo biológico, houveram apenas duas opções como resposta (masculino ou feminino) e a idade foi calculada a partir da data de nascimento e data de admissão na UTI.

Para melhor operacionalização dos dados, com base no índice de comorbidade de CHARLSON et al.,1987 algumas comorbidades foram agrupadas de acordo com o sistema orgânico afetado (Tabela 1). As comorbidades Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM), câncer, dislipdemia, obesidade e SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) não foram agrupadas, devido interesse do estudo. Nas situações que havia descrição em prontuário de alguma doença que não estava agrupada, esta foi identificada como outras.

Tabela 1 – Agrupamento comorbidades

Comorbidades	Patologias agrupadas
Doenças que afetam SNC	Depressão, insônia, parkinson, alzheimer, esquizofrenia, neuropatias, demência senil, transtorno bipolar, epilepsia, dentre outros.
Doenças Cardíacas / Outras que afetam o coração	Arritmias, doenças coronarianas, doença arterial periférica, cardiopatias, dentre outros.
Nefropatias	Doença renal crônica dialitica e conservadora, nefropatias secundárias a outras doenças, nefropatias congênitas, dentre outros.
Doenças da Tireóide	Hipotireoidismo e hipertireoidismo.
Doenças do Aparelho Respiratório	Asma, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), fibrose cística, bronquite crônica, dentre outros.
Doenças Autoimunes / Reumatológicas	Lúpus eritematoso sistêmico, fibromialgia, artrite reumatóide, vasculite, dentre outros.

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

Seguindo o mesmo princípio, a obtenção dos dados acerca dos medicamentos de uso domiciliar, ocorreu mediante descrição em prontuário da utilização prévia de medicamentos para o tratamento ou controle das doenças existentes e o agrupamento/identificação foi conforme já descrito para as comorbidades.

Foram coletadas também variáveis da internação da UTI, a saber: data de admissão na UTI, data de alta da UTI / data de óbito, tempo de permanência na UTI, data de início da AVMI na UTI e dias em uso de AVMI na UTI.

Em relação aos antimicrobianos de amplo espectro utilizados durante o tempo de permanência na UTI, os dados foram coletados a partir de um relatório personalizado que contabilizou os dias em que os seguintes antimicrobianos foram prescritos, segundo a classificação ATC (Anatomical Therapeutical Chemical), conforme quadro 2.

Quadro 2 – Classificação da ATC e Antimicrobianos

CLASSIFICAÇÃO ATC	ANTIMICROBIANOS PESQUISADOS
Cefalosporinas	Ceftriaxona, Ceftazidima, Ceftazidima + Avibactam
Penicilinas	Piperacilina + Tazobactam
Glicopeptídeos	Vancomicina
Polipetídeos	Polimixina B
Sulfonamidas	Sulfametoxazol + Trimetoprim
Glicilciclinas	Tigeciclina
Oxazolidinonas	Linezolida
Carbapenêmicos	Meropenem
Aminoglicosídeos	Amicacina e Gentamicina
Lipopeptídeos	Daptomicina

Antifúngicos imidazólicos	Fluconazol
Equinocandinas	Anidulafungina

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

A compilação dos dados a respeito do uso de corticosteróides, foi obtida através de um relatório personalizado, que contabilizou a quantidade de dias que esses medicamentos foram prescritos de forma intermitente para cada paciente.

A evidência utilizada para identificação de PAVMI foi através da descrição dos microorganismos isolados em culturas microbiológicas (Secreção traqueal e/ ou lavado broncoalveolar), obtidas a partir de um relatório personalizado disponibilizado pelo serviço de controle de infecção hospitalar do hospital (SCIH). Por mais que a positividade das culturas de secreção traqueal e lavado broncoalveolar, isoladamente não seja o único critério para confirmar o diagnóstico de PAVMI (figura 2), o presente estudo considerou este dado como informação primária para considerar a ocorrência da infecção.

Para identificação de presença de insuficiência renal aguda com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) e dias em TRS, foi utilizado um relatório personalizado que contabilizou os dias em que o procedimento foi prescrito para cada paciente, foram excluídos desse relatório os pacientes que já faziam uso de TRS antes da internação hospitalar.

No que tange aos custos associados ao consumo de antimicrobiano durante o tempo de permanência na UTI, foi utilizado um relatório que sinaliza via sistema informatizado, a partir da classe dos antibióticos, todas as saídas e os valores gastos com a classe selecionada no período desejado no sistema MV2000®.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas através dos programas IBM SPSS *Statistics version 24* e MedCalc *version 19.4.1*.

A caracterização da amostra foi apresentada na forma de frequência observada, porcentagem, valores mínimo e máximo, média, desvio padrão, medidas de tendência central e de variabilidade.

A regressão logística múltipla foi utilizada com o método de seleção de variáveis *forward*, que avaliou a relação dos desfechos elencados no período do estudo com os possíveis fatores de risco e suas influências.

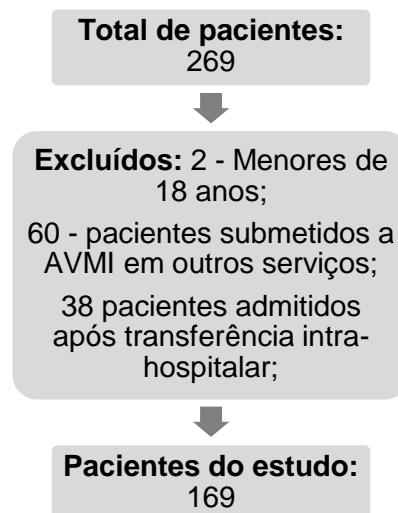
O estimador de Kaplan-Meier (1958) foi usado para estimar a função de sobrevivência ($S(t)$), onde o tempo está definido como o tempo até a ocorrência de um evento de interesse (tempo de falha) (CARVALHO et al., 2005). O modelo de sobrevivência foi composto por uma variável resposta (tempo de uso de corticoides até o desfecho óbito), covariáveis explicativas e o erro amostral.

O nível alfa de significância de 5% foi requerido em todas as análises.

4. RESULTADOS

No período selecionado, obteve-se um total de 269 pacientes que utilizaram ventilação mecânica invasiva na UTI GERAL, no entanto, considerando os critérios de inclusão e exclusão citados acima, 100 pacientes foram excluídos, a saber: dois pacientes eram menores de 18 anos, 60 pacientes foram submetidos a AVMI em outros serviços e 38 foram admitidos após transferência intra-hospitalar, culminando em uma amostra com 169 pacientes, para coleta de dados (Fluxograma 1).

Fluxograma 1: Seleção dos pacientes.



Fonte: Criado pelo autor, 2023.

Dentro do total de pacientes do estudo, 117 (69,2%) indivíduos eram do sexo masculino e 52 (30,8%) do sexo feminino e a média de idade em anos, foi de $68 \pm 16,8$ anos. No que diz respeito a presença de comorbidades, 150 pacientes possuíam comorbidades documentadas em prontuário e 19 não possuíam comorbidades, o número médio de comorbidades da população foi $2,56 \pm 1,80$. Para a variável uso de medicamentos em domicílio, 32 pacientes não faziam uso de medicamentos e 137 faziam uso regular de algum medicamento (tabela 2).

Tabela 2 - Perfil da população acerca da presença de comorbidades e medicamentos de uso contínuo.

		Masculino		Feminino		Total	
		Mín-Máx	Méd (DP)	Mín-Máx	Méd (DP)	Mín-Máx	Méd (DP)
Idade (anos)		20,0-97,0	66,0 (16,6)	28,0-104,0	72,6 (16,7)	20,0-104,0	68,0 (16,8)
		n	%	n	%	n	%
Presença de comorbidades	Não	14	11,97	5	9,62	19	11,24
	Sim	103	88,03	47	90,38	150	88,76
Medicamentos de uso contínuo	Não	25	21,37	7	13,46	32	18,83
	Sim	92	78,63	45	86,54	137	81,07

Mín - mínimo; Máx - máximo; Med - mediana; Méd - média; DP - desvio padrão

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

Em relação ao desfecho óbito foi observado uma associação positiva significativa, onde a razão das chances, sinaliza que a cada aumento de um ano na idade, aumenta a chance de um paciente evoluir a óbito em 1,1 vezes, ou seja, aproximadamente 10% em termos percentuais ($p < 0,001$; tabela 3) e o sexo feminino foi considerado um fator protetivo, pois, diminui as chances de evoluir a óbito em torno de 6%, conforme razão das chances ($p < 0,001$; tabela 3).

Tabela 3: Correlação idade e sexo versus desfecho óbito.

Variável dependente - Status (óbito)	Valor p^*	OR	IC de 95% para OR		Teste de Omnibus - χ^2 (valor p)	Teste de Hosmer & Lemeshow - χ^2 (valor p)	<i>Pseudo R²</i> (Nagelkerke)
			Limite inferior	Limite superior			
Idade	< 0,001	1,064	1,037	1,092	32,52 (<0,001)	7,17 (0,412)	23,5%
Sexo Feminino	< 0,001	0,679	0,317	1,42			
Sexo Masculino	1,0087	0,679	0,911	1,89			

(*) Regressão logística múltipla com método de seleção *forward*; OR - *Odds Ratio*; (1) categoria de referência; significativo se $p \leq 0,050$

Variáveis incluídas no modelo inicial: Idade e sexo.

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

No que diz respeito as comorbidades apresentadas e os medicamentos de uso domiciliar, as tabelas 4 e 5, respectivamente, apresenta em percentuais a distribuição dessas variáveis separadas por sexo.

HAS, foi a comorbidade mais prevalente no grupo dos pacientes estudados, representando 59,7 % do total, seguido de doenças que afetam o sistema nervoso central (31,9 %) e diabetes mellitus (29,5%).

Tabela 4 – Perfil de comorbidades apresentadas pela população do estudo.

		Masculino		Feminino	
		n	%	n	%
Obesidade	Não	80	68,38	44	84,62
	Sim	37	31,62	8	15,38
HAS	Não	48	41,03	20	38,46
	Sim	69	58,97	32	61,54
Diabetes mellitus	Não	81	69,23	38	73,08
	Sim	36	30,77	14	26,92
Dislipidemia	Não	86	73,50	34	65,38
	Sim	31	26,50	18	34,62
Nefropatias	Não	103	88,03	50	96,15
	Sim	14	11,97	2	3,85
Doenças cardíacas / Outras doenças que afetam o coração	Não	83	70,94	33	63,46
	Sim	34	29,06	19	36,54
Câncer	Não	108	92,31	45	86,54
	Sim	9	7,69	7	13,46
Doenças da Tireóide	Não	105	89,74	42	80,77
	Sim	12	10,26	10	19,23
Doenças do Aparelho Respiratório	Não	105	89,74	43	82,69
	Sim	12	10,26	9	17,31
Doenças que afetam SNC	Não	83	70,94	32	61,54
	Sim	34	29,06	20	38,46
Doenças Autoimunes / reumatológicas	Não	115	98,29	48	92,31
	Sim	2	1,71	4	7,69
SIDA	Não	117	100,00	52	100,00
	Sim	0	0,00	0	0,00
Outras	Não	101	86,32	42	80,77
	Sim	16	13,68	10	19,23

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

No que se refere a utilização de medicamentos em domicílio 137 pacientes faziam uso de algum medicamento, o que corresponde á 81% do total, os percentuais são apresentados na tabela 5.

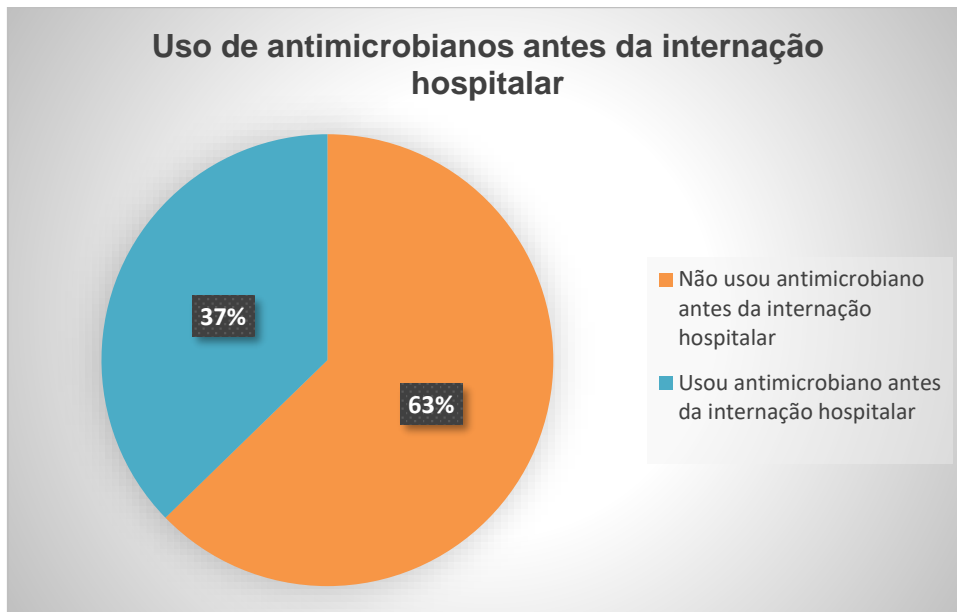
Tabela 5 – Características farmacoepidemiológicas da População.

		Masculino		Feminino	
		n	%	n	%
Medicamentos para controle da glicemia	Não	82	70,09	38	73,08
	Sim	35	29,91	14	26,92
Anti-hipertensivos	Não	56	47,86	23	44,23
	Sim	61	52,14	29	55,77
Antiagregantes plaquetários / Anticoagulantes	Não	92	78,63	32	61,54
	Sim	25	21,37	20	38,46
Imunossupressores	Não	113	96,58	51	98,08
	Sim	4	3,42	1	1,92
Hormônio Tireoidiano	Não	106	90,60	41	78,85
	Sim	11	9,40	11	21,15
Hipolipemiantes	Não	84	71,79	33	63,46
	Sim	33	28,21	19	36,54
Diuréticos	Não	104	88,89	43	82,69
	Sim	13	11,11	9	17,31
Medicamentos para controle da frequência cardíaca e outras condições cardiovasculares	Não	90	76,92	35	67,31
	Sim	27	23,08	17	32,69
Medicamentos que agem a nível de sistema nervoso central	Não	83	70,94	29	55,77
	Sim	34	29,06	23	44,23
Quimioterápicos orais / Imunobiológicos orais	Não	115	98,29	50	96,15
	Sim	2	1,71	2	3,85
Medicamentos para tratamento do aparelho respiratório	Não	110	94,02	48	92,31
	Sim	7	5,98	4	7,69
Outras classes de medicamentos não descritas na planilha	Não	87	74,36	38	73,08
	Sim	30	25,64	14	26,92

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

No que se refere a utilização de antimicrobianos antes da internação hospitalar a figura 3, demonstra os percentuais.

Figura 3 – Percentual de pacientes que utilizaram antimicrobianos antes da internação hospitalar



Fonte: Criado pelo autor, 2023.

No âmbito das variáveis de internação hospitalar e evolução clínica, identificou-se que 26 % dos pacientes necessitaram de terapia renal substitutiva e 83 % fizeram uso de corticosteróides intermitente. A tabela 7 demonstra em dias, tempo de permanência na UTI, tempo médio de uso de ventilação mecânica invasiva, dias de realização de hemodiálise e uso de corticosteróides.

Tabela 7 – Tempo de permanência na UTI / AVMI, necessidade de hemodiálise e uso de corticosteróides.

	Masculino	Feminino	Total
	Méd (DP)	Méd (DP)	Méd (DP)
Tempo de permanência na UTI (dias)	19,0 (13,3)	14,2 (10,8)	17,5 (12,7)
Tempo de permanência em AVMI (dias)	15,5 (14,4)	11,3 (10,8)	14,2 (13,5)
Realização de hemodiálise (dias)	8,5 (9,0)	8,1 (15,2)	8,4 (10,5)
Corticosteróides endovenosos intermitente (dias em uso)	13,2 (8,6)	9,9 (5,7)	12,2 (8,0)

Méd - média; DP - desvio padrão

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

A tabela 8 expressa que 59,17% dos pacientes tiveram o diagnóstico de PAVMI e a população estudada apresentou 45,56 % de mortalidade, ao correlacionar os dois dados observou-se que 52 % dos pacientes com PAVMI evoluíram a óbito.

Tabela 8 – Percentual PAVMI e óbitos

		Masculino		Feminino		Total	
		n	%	n	%	n	%
PAVMI	Não	40	34,19	29	55,77	69	40,83
	Sim	77	65,81	23	44,23	100	59,17
DESFECHO	Alta	64	54,7	28	53,85	92	54,44
	Óbito	53	45,3	24	46,15	77	45,56

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

Foi identificado uma associação entre o uso de corticosteróides e a ocorrência de PAVMI, de modo que a razão das chances revela que os pacientes que usaram corticosteróides tem aproximadamente três vezes mais chances de ter o diagnóstico de PAVMI (tabela 9).

Tabela 9 – Uso de corticosteróides versus PAVMI.

Variável dependente - PAVMI	Valor p*	OR	IC de 95% para OR	
			Limite inferior	Limite superior
	< 0,001	3,3	1,469	7,681

(*) Qui quadrado; OR - Odds Ratio; (1) categoria de referência; significativo se $p \leq 0,050$.

Variáveis incluídas no modelo inicial: Ocorrência de PAVMI e uso de corticosteróides intermitentes endovenoso.

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

Identificou-se também uma relação positiva acerca dos dias em uso de corticosteróides e a ocorrência de PAVMI, onde a razão das chances sinalizou que a cada dia acrescido de uso de corticosteróides, teve-se um aumento em torno de 10 % do risco de desenvolvimento de PAVMI (tabela 10).

Tabela 10 – Dias em uso de corticosteróides versus PAVMI

Variável dependente - PAVMI	Valor p*	OR	IC de 95% para OR	
			Limite inferior	Limite superior
	< 0,001	1,1	1,094	1.282

(*) Regressão Logística; OR - Odds Ratio; (1) categoria de referência; significativo se $p \leq 0,050$.

Variáveis incluídas no modelo inicial: Ocorrência de PAVMI e dias em uso de corticosteróides intermitentes endovenoso.

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

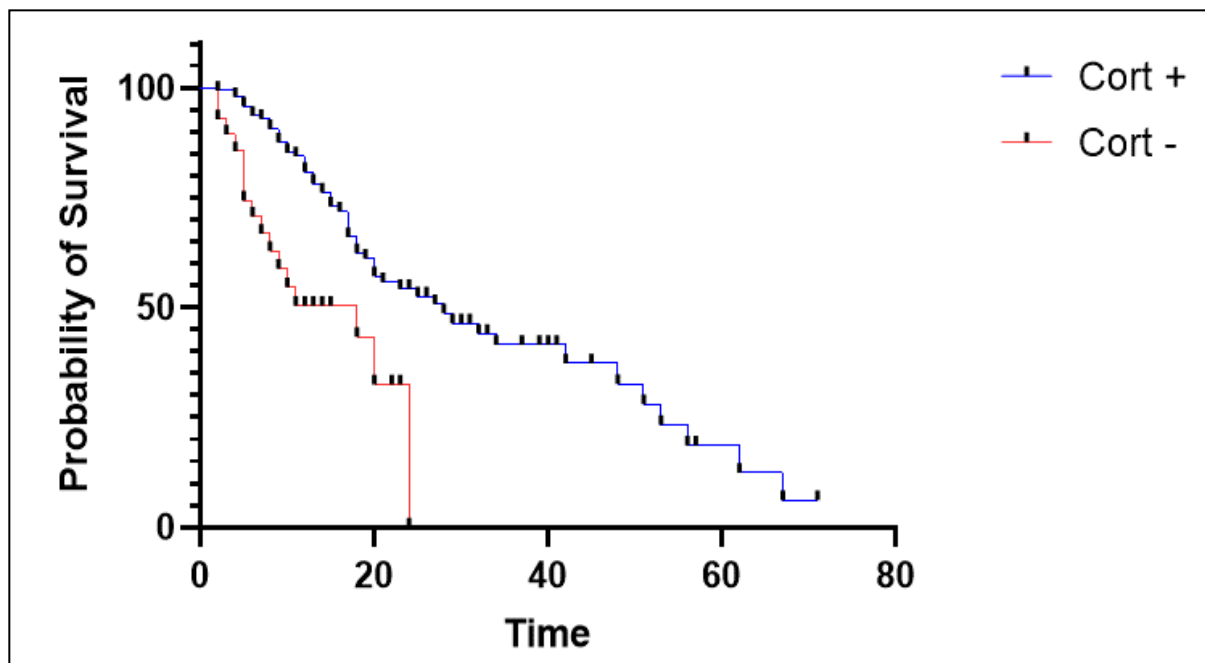
Os pacientes que sobreviveram utilizaram em média 22,3 dias corticosteroides intermitentes endovenosos com erro padrão de 2,1 dias (18,2-26,5; IC de 95%). Do total de pacientes que usaram corticosteróides endovenoso intermitente, 61 óbitos foram observados (43,3%), conforme tabela 11. A figura 4 traz uma representação gráfica da curva de sobrevida, a partir dos dias em uso de corticosteróides.

Tabela 11: Curva de Sobrevida: Impacto dos corticosteróides na mortalidade

Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
		Inferior	Superior
22,3	2,1	18,2	26,5
Número de pacientes = 141		Número de falhas = 61 (43,3%)	Número de censuras = 80 (56,7%)

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

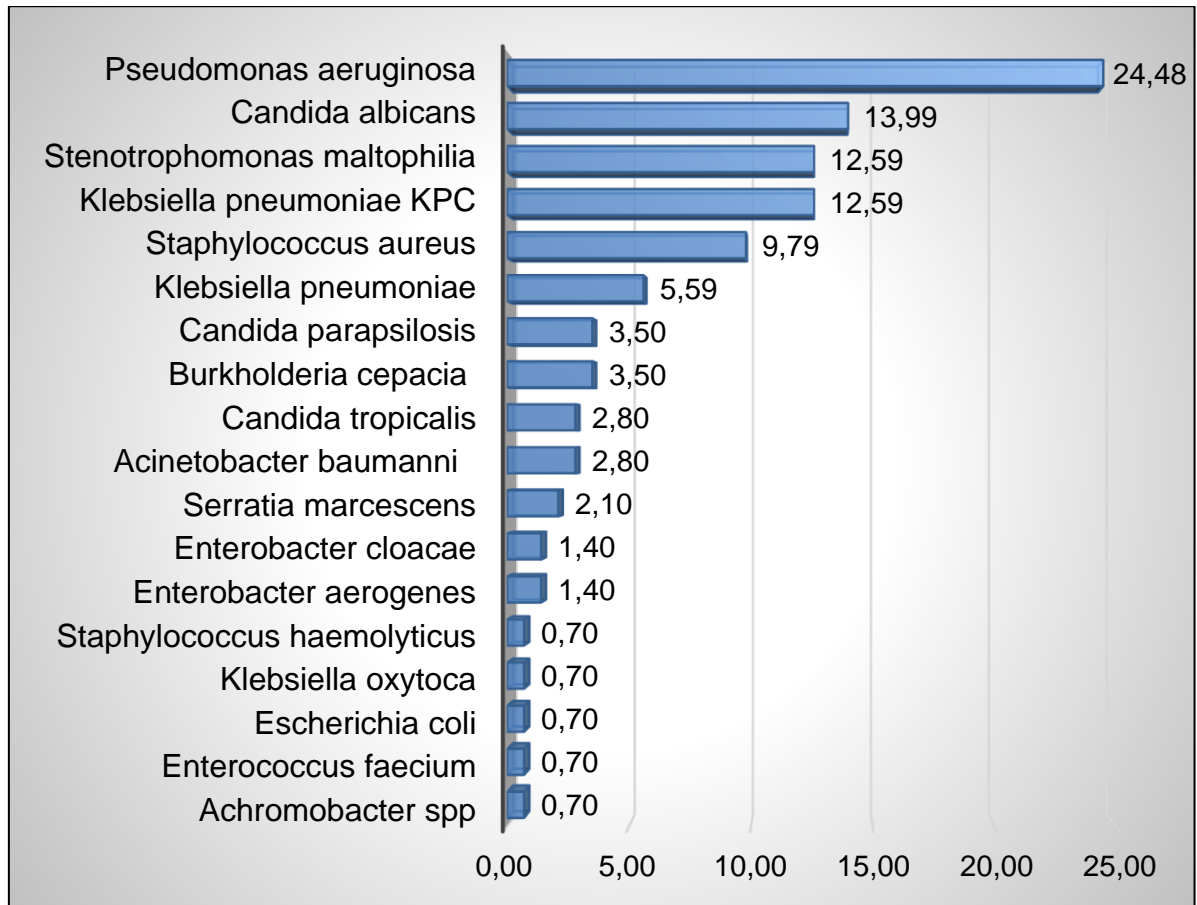
FIGURA 4: Curva de sobrevida estimada pelo método de kaplan-meier para os dias de uso de corticosteróides.



Fonte: Criado pelo autor, 2023.

Em relação ao perfil microbiológico das PAVMI, a figura 5 demonstra os principais microorganismos isolados nas culturas de secreção traqueal e/ou lavado broncoalveolar.

Figura 5 – Distribuição percentual dos microorganismos causadores de PAVMI



Fonte: Criado pelo autor, 2023.

O consumo de antimicrobianos e os custos associados à sua utilização são demonstrados na tabela 12.

Tabela 12 – Consumo de antimicrobianos e custos associados

Dias em uso	Masculino		Feminino		Total	
	Méd	DP	Méd	DP	Méd	DP
Polipeptídeos	7,8	6,7	7,0	8,0	7,7	6,9
Glicopeptídeos	6,6	5,8	6,6	3,7	6,6	5,2
Oxazolidinonas	7,2	4,8	7,0	5,1	7,1	4,8
Penicilina com inibidor de betalactamase	4,6	2,5	4,4	1,9	4,6	2,3
Lipopeptídeos	6,6	5,0	3,0	0,0	6,1	4,8
Carbapenêmicos	7,6	4,8	7,4	4,1	7,5	4,6
Cefalosporinas	4,5	3,1	5,0	3,1	4,7	3,1
Aminoglicosídeos	4,3	3,3	6,3	5,9	4,5	3,5
Antifúngico triazólico	5,1	4,0	4,5	2,4	5,0	3,6
Equinocandinas	8,4	7,0	8,8	9,0	8,5	7,4
Gliciliclinas	5,0	3,0	2,5	0,7	4,5	2,9
Sulfonamidas	9,0	8,5	0,0	0,0	9,0	8,5

Macrolídeos	3,9	1,7	4,0	1,8	3,9	1,7
Custos com antimicrobianos (R\$)	8.389	16.635	2.251	3.187	6.500	14.221

Méd - média; DP - desvio padrão

Fonte: Criado pelo autor, 2023.

5. DISCUSSÃO

A predominância do gênero masculino entre os pacientes diagnosticados com Sars Cov -2 internados na UTI reitera os resultados encontrados por Silva-Malzone et al. (2023) onde mais da metade da população estudada era do sexo masculino. Dado semelhante também foi encontrado por Nyasulu et al. (2022), onde 55 % da população internada em UTI com diagnóstico de Covid-19, era do sexo masculino.

Peckham et al. (2020), por sua vez, identificou que homens tem três vezes mais chances de necessitarem de cuidados em terapia intensiva em comparação com as mulheres. Alguns autores advogam do ponto de vista endócrino/bioquímico que o hormônio testosterona presente em maior quantidade no sexo masculino, desempenha uma importante função no que diz respeito a suscetibilidade de infecção, pois, a ligação da testosterona ao receptor andrógeno, aumenta a expressão da proteína transmembranar serina – 2, que por sua vez, está ligada ao mecanismo de infecção do Sars Cov-2 a célula hospedeira, aumentando as taxas de infecção (AUERBACH; KHERA, 2021; MOHAMED; MOULIN; SCHIOTH, 2020).

A idade média encontrada nos pacientes, concorda com os dados visualizados por Estenssoro et al., (2021), Rouzé et al., (2021) e COVID-ICU Group (2021), dentre os pacientes diagnosticados com COVID-19 em AVMI, que foi acima de 62 anos. Outro achado do presente estudo, foi a associação do incremento da idade com desfecho óbito (Tabela 3) e o sexo feminino foi considerado um fator protetivo, pois, diminui as chances de evoluir a óbito em torno de 6% (Tabela 3). Um estudo brasileiro em UTI's, identificou que incrementos na idade, possuía associação com as taxas de mortalidade dos pacientes em uso de ventilação mecânica invasiva (SILVA-MALZONE et al., 2023). Com relação ao sexo, achado semelhante foi encontrado em um estudo que analisou dados de mortalidade por COVID-19 em onze países europeus, onde ser do sexo masculino aumentava em torno de 10 % a chance de mortalidade, o que em tese, evidencia o fator protetivo do sexo feminino (AHRENFELDT et al., 2020). Esses dados corroboram com os dados de mortalidade dispostos na tabela 8, onde o maior número de óbitos foi do sexo masculino. No entanto, não se pode esquecer do fato de que a amostra era composta pela maioria do sexo masculino (69,2%), que pode influenciar no resultado. Do ponto de vista das comorbidades, 88% da população estudada possuía comorbidades documentadas

em prontuário, este dado é semelhante ao encontrado por Buffon et al., (2021), onde 86 % dos pacientes críticos com COVID-19 possuíam comorbidades documentadas, em um hospital público em Porto Alegre - RS.

Badin e colaboradores (2023), no entanto, identificaram que 64 % dos pacientes eram portadores de alguma comorbidade, em um hospital público em Manaus - AM. Considerando que o Brasil é um país de dimensões continentais, com grandes disparidades sociais entre as 5 regiões, principalmente em relação ao acesso aos serviços de saúde, a descrição de comorbidades está diretamente ligada ao acesso a serviços de saúde. Indivíduos que tem acesso regular aos serviços de saúde, tendem a fazer mais exames e conseqüentemente tem mais chances de ter o diagnóstico de alguma comorbidade, o que explica as diferenças entre as populações estudadas, onde as duas primeiras são da região sudeste e sul respectivamente, enquanto a última refere-se a uma população da região norte, conhecidamente por ter índices de acesso ao sistema saúde, abaixo do esperado (FIOCRUZ, 2023).

Ainda nesse contexto, as comorbidades mais prevalentes identificadas foram hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e doenças que afetam sistema nervoso central, semelhantemente aos resultados encontrados por Liu et al., (2020), Buffon et al., (2021), Chang et al., (2021) e Badin et al., (2023).

Dentro do contexto de alta prevalência de pacientes portadores de HAS, alguns artigos sugerem que pacientes hipertensos, devido ao tratamento medicamentoso com medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), possuem uma expressão aumentada do receptor ACE-2, que por sua vez, também é o receptor inicial para a infecção da célula hospedeira, no entanto, ainda não há evidencia robusta na literatura que dê suporte para esta hipótese (GALLO;CALVEZ;SAVOIA, 2021).

Em relação aos pacientes portadores de diabetes mellitus, já há consenso na literatura que nesses pacientes há um declínio da resposta imunológica contra microorganismos invasores, somado a isso, os pacientes diabéticos vivem em um estado inflamatório permanente. Esta condição, pode favorecer a tempestade de citocinas e a ocorrência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que estão associados a maior gravidade dos pacientes com COVID-19 (LIMA-MARTINEZ et al., 2021). Em uma metanálise, tanto HAS, como DM, foram identificados como importantes marcadores de risco para o desenvolvimento da forma mais grave da

COVID-19, o que condiz com o perfil da população do estudo (ALMEIDA-PITTITO et al., 2020).

Importante destacar que para 31,9 % da população estudada, havia descrição no prontuário sobre a presença de doenças que afetam o sistema nervoso central. trata-se de um percentual considerável e que pode ser explicado através do perfil da população que possui plano de saúde privado e conseqüentemente um maior acesso a médicos especialistas (FIOCRUZ, 2023).

Como a presença de comorbidades na maioria das vezes implica na utilização de medicamentos para tratamento ou controle destas, os resultados concordam entre si, uma vez que as classes de medicamentos mais utilizadas foram: anti-hipertensivos, medicamentos para controle da glicemia e medicamentos que agem a nível do sistema nervoso central. Ao verificar as características farmacológicas de pacientes internados em uma UTI com infecção pelo SARS-Cov-2, Montastruc et al., observou tal proporcionalidade.

No que se refere as características da internação na UTI dos pacientes ventilados mecanicamente com COVID-19, os dados observados assemelham-se aos de Rouzé et al., (2021) que identificou que o tempo médio de permanência na UTI foi de 18 dias, em AVMI foi 15 dias, 37,3% utilizaram corticosteróides e 17,5 % dos pacientes evoluíram com falência renal. Costa.L et. al (2022), verificou que o tempo médio de permanência na UTI foi de 15 dias, em AVMI (14 dias) e o tempo médio de uso de corticosteróides foi de 22 dias.

Um consórcio de pesquisa em nefrologia em pacientes com COVID-19, identificou que 23 % dos pacientes em AVMI, necessitaram de TRS (HIRSCH et al., 2020). A comparação dos resultados explicitados acima, com o descrito na literatura, permite identificar similaridade entre os dados observados no estudo (23%).

Em relação da COVID-19 duas condições parecem favorecer a ocorrência de insuficiência renal aguda com necessidade de hemodiálise, a saber: a associação de SIRS e/ou choque séptico com a IRA, pode acontecer pela diminuição da perfusão renal juntamente com o estado inflamatório que favorece a diminuição da capacidade de filtração e eliminação das excretas, além da ação de toxinas bacterianas no parênquima renal (ASLAN et al, 2018). Por outro lado, alguns artigos sugerem um tropismo multiorgânico do vírus SarsCov-2, no qual através do receptor ACE-2 infecta as células glomerulares renais, o que em tese justificaria a lesão renal (FAROUK et al, 2020). No entanto, não há evidências robustas que suportam um único fator para

a ocorrência de IRA no público estudado, entende-se que a IRA nos pacientes com COVID-19, é multifatorial (FAROUK et al, 2020). Em todas essas análises, a predominância do sexo masculino pode ser justificada, devido a distribuição de sexo na amostra.

No que tange aos corticosteróides, no ano de 2020 um estudo realizado pelo grupo colaborativo Recovery®, concluiu que a utilização destes diminui os dias livres de ventilação mecânica invasiva nos pacientes COVID-19 com SDRA. Diante disso, a utilização de corticosteróides tornou-se tratamento padrão, o que justifica o percentual elevado de pacientes que utilizaram corticosteróides (83%) como também dos dias em uso (Tabela 7) (RECOVERY, 2021).

Os resultados encontrados, reiteram a importância do papel dos corticosteróides na curva de sobrevida dos pacientes ventilados mecanicamente com a doença COVID-19, onde os pacientes que utilizaram corticosteróides por menor tempo, morreram mais precocemente em relação aos que não usaram, sugerindo benefício clínico (RECOVERY, 2021).

No contexto das infecções secundárias, a literatura traz percentuais variados, em torno de de 5-40% de incidência de PAVMI em pacientes ventilados mecanicamente acima de 48 horas, destaca também que para pacientes com SDRA, este risco se torna maior (PAPAZIAN; KLOMPAS; LUYT, 2020). Dois estudos analisaram a frequência de PAVMI em pacientes com COVID-19 e identificaram um percentual de incidência de 48 % e 36 % respectivamente, corroborando com o presente estudo os resultados encontrados (59,17%). (MAES. et al., 2021; ROUZÉ et al., 2021).

Vários fatores podem ser elencados para justificar o percentual elevado de PAVMI na população estudada, dentre as variáveis coletadas o uso de corticosteroides é considerado um fator de risco (WICKY; NIEDERMANN; TIMSIT, 2021). Análise dos dias em uso de corticosteroides dos pacientes (Tabela 7), permite aventar uma inter-relação, pois, a imunossupressão gerada pelo uso dos corticóides somado a características dos pacientes, juntamente com a diminuição de cuidados nos pacotes de ações para prevenção de PAVMI, propiciam um ambiente de vulnerabilidade a infecções secundárias por microorganismos patogênicos e oportunistas, ocasionando a infecção. Essas informações corroboram com os dados encontrados na tabela 9 (WICKY; NIEDERMANN; TIMSIT, 2021).

É importante destacar que a superlotação das UTI's, o perfil de gravidade dos pacientes, somado a alta sobrecarga de trabalho dos profissionais de saúde

envolvidos no cuidado ao paciente, são fatores que podem ser considerados para justificar a alta incidência de PAVMI devido a não adesão os protocolos de prevenção. (WICKY; NIEDERMANN; TIMSIT, 2021).

A ocorrência de PAVMI está associada a altas taxas de mortalidade e morbidade dos doentes, um estudo multicêntrico observou um aumento estimado do risco de morte em torno de 36%, quando a PAVMI é identificada (WICKY et al.,2023). Uma coorte retrospectiva no sudeste brasileiro, observou que 30,9 % dos pacientes que morreram tinham o diagnóstico de PAVMI (COSTA.R et al., 2022). Esses dados corroboram com os observados no presente estudo, pois 52 % dos pacientes com diagnóstico PAVMI, evoluíram a óbito.

Vale ressaltar, que para a maioria dos pacientes que desenvolvem PAVMI e evoluem de alta da UTI, a recuperação é lenta, pois devido a imobilização no leito, associado aos períodos de uso de BNM, opioides e sedativos esses indivíduos possuem fraqueza muscular, com necessidade de reabilitação fisioterapêutica (WICKY; NIEDERMANN e TIMSIT, 2021). Por conta disso, a prevenção de ocorrência desta infecção é um desafio mundial em todas as instituições de saúde, no qual todos os profissionais, devem ser conscientizados sobre a importância de adesão aos protocolos de higienização das mãos e aos demais protocolos de prevenção (WHO, 2022).

Além disso, a incidência de PAVMI é considerado indicador de qualidade e segurança das instituições de saúde, partindo do preceito de Hipócrates “*Primum non nocere*”, que significa, primeiramente não prejudicar, a redução das taxas de PAVMI é um dos principais desafios das UTI’s (JUNIOR; FERRAZ; LAPCHICK, 2015).

No quesito perfil microbiológico dos microorganismos causadores das PAVMI’s, os cinco principais, em ordem decrescente de recorrência foram: *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Burkholderia cepacia*, já em relação aos fungos os de maior incidência foram *Candida albicans* e do grupo *Candida ssp.* (Figura 5). Com exceção de *S. aureus*, todas as bactérias isoladas são oportunistas e patogênicas, o isolamento dessas espécies é refletido no consumo de antimicrobianos

Semelhantemente Rouzé et al., (2021), observou o perfil microbiológico das PAVMI, onde 83 % das amostras microbiológicas eram compostas por bacilos gram negativos. As bactérias de maior incidência identificadas nas PAVMI’s por Garcia-Vidal et al., (2021), foram: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *K. pneumoniae* e *Serratia marcescens*.

A observação de uma alta incidência de infecção fúngica na população estudada, permite aventar a hipótese de que o consumo deliberado de antimicrobianos de espectro aumentado, associado a terapias imunossupressoras, proporciona uma disbiose na relação comensal dos fungos e bactérias presentes nas mucosas do trato respiratório superior, permitindo crescimento fúngico, que por sua vez pode causar PAVMI, especialmente aspergilose invasiva (ZHA; WHEELER, 2022). Babamahmoodi. F et al (2022), observou que 2,9 % dos pacientes internados com COVID-19 apresentaram candidíase oral e 89% dos pacientes estavam sob corticoterapia e 55% faziam uso de antibióticos de amplo espectro, sugerindo concordância com resultados apresentados.

As classes de antimicrobianos mais utilizadas foram proporcionais ao perfil microbiológico observado, uma análise macroscópica de acordo com o mecanismo de ação dos antimicrobianos permite inferir o direcionamento e a indicação de uso dos antimicrobianos, a saber: os polipetídeos foram utilizados para o tratamento de *P. aeruginosa*, os carbapenêmicos para o tratamento de *K. pneumoniae* e *B. cepacia* e as sulfonamidas para o tratar *S. malthophilia*. As equinocandinas e os antifúngicos triazólicos por sua vez, foram direcionados para o tratamento das espécies de *Candida* isoladas (UNB, 2019).

O perfil microbiológico das PAVMI's tem impacto direto no aumento do consumo de antimicrobianos e conseqüentemente no aumento dos custos associados a utilização (HAYASHI et al., 2013). O valor médio gasto observado apenas com antimicrobianos por paciente, foi de R\$ 6.500,00, ao multiplicar pelo número total de pacientes, chega-se a um valor de R\$ 1.098.500,00, em apenas um ano. Em termos de comparação, no mesmo período do ano anterior (sem pandemia) os custos totais com antimicrobianos foi de R\$ 532.542,92, representando um aumento de 48 %. Esse aumento expressivo, permite vislumbrar duas razões principais: aumento de consumo (proporcional ao aumento de ocorrência de IRAS) e aumento do custo médio dos antimicrobianos pelos fornecedores. Santos et al (2023) ao comparar com o ano anterior, observou um aumento de 21 % da dispensação de antimicrobianos durante a pandemia em um hospital no Nordeste.

A despeito da utilização de antimicrobianos antes da internação hospitalar, é importante destacar que o período de coleta de dados, compreende respectivamente a primeira e segunda onda epidemiológica da pandemia. As ondas são definidas como os períodos em que há um expressivo aumento de números de casos e de mortalidade. (MOURA., et al, 2021). A associação da linha temporal da

pandemia da COVID-19 com os resultados observados acerca do uso de antimicrobianos antes da internação hospitalar, possibilita uma inferência a saber: o cenário de medo, insegurança e sobrecarga de trabalho dos profissionais de saúde, pode ter propiciado para o não registro do dado analisado, o que pode gerar um resultado subestimado (Figura 3), (OSÓRIO et al., 2022).

Esta inferência ganha mais força, pois, o primeiro ano da pandemia foi marcado por uma disseminação em massa de falsas notícias acerca do tratamento da COVID-19, inclusive sobre a utilização de antimicrobianos, ocasionando um consumo exagerado e irracional destes a partir dos prescritores (CLEMENTE-SUAREZ et al., 2022) Uma revisão sistemática, concluiu recentemente que os antimicrobianos não têm eficácia contra o vírus SARS-Cov-2 e portanto, não deve ser utilizado como rotina nos pacientes com COVID-19, seu uso está indicado apenas quando o paciente apresenta infecção bacteriana concomitante (KAMEL et al., 2022).

6. CONCLUSÃO

A identificação do perfil clínico e farmacoterapêutico de pacientes é uma excelente ferramenta de compreensão da complexidade e especificidades de uma população. Levantamentos desses dados podem servir de subsídio para mudanças de condutas a nível institucional. Conclui-se o impacto negativo das PAVMI's em relação ao desfecho óbito e aos custos financeiros. Reitera a importância dos corticosteroides em relação a sobrevida e a predominância do sexo masculino entre os pacientes que necessitaram de cuidados intensivos.

Entendendo que a resistência antimicrobiana é uma realidade, sugere-se a implementação de um programa de gerenciamento de antimicrobianos, respeitando o padrão de prescrição do antimicrobianos, o perfil microbiológico da unidade e o perfil clínico dos pacientes no que tange comorbidades e medicamentos de uso domiciliar. Além disso, recomenda-se a utilização do perfil assistencial para tomada de decisões, principalmente no que se refere a gestão da cadeia de suprimentos hospitalares, com intuito de fornecer um atendimento mais assertivo, com foco nos pacientes.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por se tratar de um estudo retrospectivo e os resultados foram obtidos a partir de dados secundários, somado a emergência de saúde pública da COVID-19, algumas informações podem estar incompletas, não padronizadas, comprometendo a qualidade dos dados.

7. REFERÊNCIAS

- AHRENFELDT, L.J; OTAVOVA, M; CHRISTENSEN, K. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. **Wiener Klinische Wochenschrift**, V133(7–8), 393–398, 2021.
- ALECRIM, R. X., Taminato, M., Belasco, A., Longo, M. C. B., Kusahara, D. M., & Fram, D. Strategies for preventing ventilator-associated pneumonia: an integrative review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 72(2), 521–530, 2019. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0473>.
- ALMEIDA-PITITTO, B., Dualib, P. M., Zajdenverg, L., Dantas, J. R., de Souza, F. D., Rodacki, M., & Bertoluci, M. C. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, 2020. 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00586-4>
- AMATO, M. B. P., Carvalho, C. R. R., Ísola, A., Vieira, S., Rotman, V., Moock, M., José, A., & Franca, S. Mechanical ventilation in acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 33(suppl 2),119–127, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000800007>
- ANTINORI, S., GALIMBERTI, L., MILAZZO, L., & RIDOLFO, A. L. Bacterial and fungal infections among patients With SARS-COV-2 pneumonias. **Infezioni in Medicina**, 28, 29–36, 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretriz Nacional Para a Elaboração de Programa de Gerenciamento do uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**, 2023.
- ASLAN. A et al. Kidney histopathology in lethal human sepsis. **Critical Care**, 2018.
- ASHOUR, H et al. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. **Journal Pathogens**, 2020.
- AUERBACH, J. M., & KHERA, M. (2021). Testosterone's Role in COVID-19. In **Journal of Sexual Medicine (Vol. 18, Issue 5, pp. 843–848)**. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.03.004>
- ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA (AMIB). **Diretrizes Brasileira de Ventilação Mecânica, 2013**. Acessado em: 16/07/2021 às 10:00. www.amib.org.br.
- BABAMAHOODI. F et al. Multiple Candida strains causing oral infection in COVID-19 patients under corticosteroids and antibiotic therapy: An observational study. **Front Cell Infect Microbiol**. 2022 Dec 23;12:1103226. doi: 10.3389/fcimb.2022.1103226. PMID: 36619762; PMCID: PMC9816329.

BADIN, R. C., Amorim, R. L. O. de, Aguilã, A., & Manaças, L. R. A. (2023). Clinical and pharmacological factors associated with mortality in patients with COVID-19 in a high complexity hospital in Manaus: A retrospective study. **PLOS ONE**, 18(2 February). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280891>

BARBAS, C., Aurélio Scarpinella Bueno, M., Britto Passos Amato, M., Hoelz, C., & Rodrigues Junior, M. (1998). Interação Cardiopulmonar Durante a Ventilação Mecânica. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, 8(3), 406.

BEITLER, J. R., & Madahar, P. (2020). Emerging concepts in ventilation-induced lung injury. **F1000Research**, 9, 1–12. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20576.1>

BELAY.C et al. Incidence and Predictors of Ventilator-Associated Pneumonia Among Adult Intubated Patients in Bahir Dar Specialized Hospitals, 2021: A Retrospective Follow-Up Study. **International Journal of General Medicine**, 2022.

BERLIN, D. A., GULICK, R. M., & MARTINEZ, F. J. (2020). Severe Covid-19. **New England Journal of medicine**, 383(25), 2451–2460. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2009575>

BLUMENTHAL, D., Fowler, E. J., Abrams, M., & Collins, S. R. (2020). Sounding Board Covid-19-Implications for the Health Care System. **New England Journal of medicine**. doi: 10.1056/NEJMs2021088.

BUFFON, M. R., Severo, I. M., Barcellos, R. de A., Azzolin, K. de O., & Lucena, A. de F. (2022). Critically ill COVID-19 patients: a sociodemographic and clinical profile and associations between variables and workload. **Revista Brasileira de Enfermagem**,(Suppl 1), e20210119. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0119>

CARVALHO. C et al. Ventilação Mecânica: Princípios, análises gráficas e modalidades ventilatórias. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2007.

CARVALHO MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shirnakura SE. Análise de sobrevivência. **Teoria e Aplicações em Saúde**. Editora Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.

CAWLEY, M. Advanced Modes of Mechanical Ventilation: Introduction for the Critical Care Pharmacist. **Journal of Pharmacy Practice**, 2019.

CAWLEY, M. Mechanical Ventilation: A tutorial for Pharmacists. **Journal of Pharmacy Practice**, 2007.

CFM. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução nº 2.271/2020**.

CHAN.K et al. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. **American Journal of Chinese Medicine**, 2020.

CHANG et al., COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. In *PLoS ONE* (Vol. 16, Issue 2 February). **Public Library of Science**, 2020.

CHARLSON et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**, 1987. 1987;40(5):373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

CLEMENTE-SUÁREZ et al. Mis-Dis Information in COVID-19 Health Crisis: A Narrative Review. **Int J Environ Res Public Health**. 2022.

CONASS. Painel Covid-19. Acesso em 24/07/2023: <https://cieges.conass.org.br/paineis/listagem/situacao-de-saude-da-populacao/casos-e-obitos-covid-19>

COSTA.R, et al., Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. **Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine**, 2022.

COSTA.L, et al., Clinical Characteristics and Mortality-Associated Factors in COVID-19 Critical Patients in a Portuguese ICU. **Cureus**. 2022 Sep 26;14(9):e29610. doi: 10.7759/cureus.29610. PMID: 36320987; PMCID: PMC9601929.

EINCHENBERGER.E & THADEN.J. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute**, 2019.

ESTENSSORO.E et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. **Lancet Respir Med**. 2021 Sep;9(9):989-998. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00229-0. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34224674; PMCID: PMC8253540.

FARINA.M; LEVATI; TOGNONI. G. A. Multicenter Study of ICU Drug Utilization. **Intensive Care Medicine**, 1981.

FAROUK, S et al. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. **Journal of Nephrology**, 2020.

FINKEL, E. *et al.* Review of the Chest CT Differential Diagnosis of Ground-Glass Opacities in the COVID Era. **Department of Radiology**, 2020.

FIOCRUZ. **Projeto de Avaliação de Desempenho do Sistema de Saúde**, 2023. <https://www.proadess.icict.fiocruz.br/index.php?pag=res1>

GALLO, G., CALVEZ, V., & SAVOIA, C. (2022). Hypertension and COVID-19: Current Evidence and perspectives. In **High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention** (Vol. 29, Issue 2, pp. 115–123). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40292-022-00506-9>

GANDHI, T; LYNCH, B. Mild or Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, 2020.

GATINONI.L *et al.* COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. **Intensive Care Medicine**, 2020.

GIGANTESCO. A & GIULIANI.A. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. **Ann Ist Super Sanità**, 2020.

GRASSELLI *et al.*, ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. **Intensive Care Medicine**, 2023

GUAN *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, 2020.

GUÉRIN.C *et al.* Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. **Intensive Care Med.** 2020 Dec;46(12):2385-2396. doi: 10.1007/s00134-020-06306-w. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33169218; PMCID: PMC7652705.

GUO *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, 2020.

HIRSCH.JS. *et al.*, Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Rim Int.* 2020 Jul;98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006. **Epub** 2020 16 de maio. PMID: 32416116; PMCID: PMC7229463.

HU, B; HUANG, S; YIN, L. The cytokine storm and COVID-19. **Journal of Medical Virology**, 2021.

HUTTNER *et al.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. **Clinical Microbiology and Infection**,2020.

JONES.R. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. **Clinical Infectious Diseases**, 2010, Página 1114.

JUNIOR.S; FERRAZ.R; LAPCHICK.M. Pneumonia associada à ventilação mecânica como indicador de qualidade e segurança em saúde. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2015.

KAMEL *et al.* Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Wiley Library**, 2022.

KAPLAN, E. L.; Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. **J. Amer. Statistic. Assn.** 53:457–481, 1958.

KERBL. R , *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients Sana. **American Journal of Roentgenology**, 2020.

KOKKORIS, S . *et al.* ICU-acquired bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. **Journal of Hospital Infection**, 2021.

LEE. H, *et al.* Impact on patient outcomes of pharmacist participation in multidisciplinary critical care teams: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care Medicine**, 2019.

LEITE, N. *et al.* Estudos de Utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. **Ciência & Saúde Coletiva**, 13 (Sup): 703-802, 2008.

LIMA-MARTÍNEZ, M. M., Carrera Boada, C., Madera-Silva, M. D., Marín, W., & Contreras, M. (2021). COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. In *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis* (Vol. 33, Issue 3, pp. 151–157). **Elsevier Doyma**. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>

LISBOA. R *et al.* Desabastecimento e Elevação do Valor de Medicamentos em Tempos de Pandemia. **Centro Universitário São Lucas**, 2021.

LIU, H *et al.*, Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. In *Aging and Disease* (Vol. 11, Issue 3, pp. 668–678). **International Society on Aging and Disease**, 2020.

MACVANE, S. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit. **Journal of Intensive Care Medicine**, 2017.

MAES *et al.*, Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. **Critical Care**, 2021.

MARTIN-LOECHES *et al.*, Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. **Lancet**, 2015.

MELO. D *et al.* A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 2006.

MOHAMED, M. S., MOULIN, T. C., & SCHIÖTH, H. B. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. In *Endocrine* (Vol. 71, Issue 1, pp. 3–8). **Springer**, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02536-6>

MONTASTRUC. F, *et al.* Pharmacological characteristics of patients infected with SARS-Cov-2 admitted to Intensive Care Unit in South of France. **Elsevier, Therapies**, 2020.

MOURA, E. C. *et al.* Disponibilidade de dados públicos em tempo oportuno para a gestão: análise das ondas da COVID-19. **SciELO**, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 1-18, 14 maio 2021.

MOURA, E. C. *et al.* Covid-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020–2022. **Revista de Saúde Pública**, 2022.

MURTHY.S, *et al.* Care for Critically Ill Patients With COVID-19. **Clinical Review & Education JAMA**, 2020.

NHSN. Network Safety Healthcare National. **Antimicrobial Use and Resistance (AUR) module**, 2023.

NYASULU, P. *et al.* Clinical characteristics associated with mortality of COVID-19 patients admitted to an intensive care unit of a tertiary hospital in South Africa. **PLOS ONE**, 2022.

OLIVEIRA, *et al.* Analgesia, Sedação e Bloqueio Neuromuscular Na Pandemia Covid-19. **Governo do Estado do Paraná**, 2020.

OLIVEIRA. A. Infecção do trato urinário associada a cateter vesical: por que não controlamos esse evento adverso? **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, 2018.

OSORIO FL, *et al.* Monitoring the Mental Health and Professional Overload of Health Workers in Brazil: A Longitudinal Study Considering the First Wave of the COVID-19 Pandemic. **Front Psychiatry**. 2022 Apr 8;13:852157. doi: 10.3389/fpsy.2022.852157. PMID: 35463516; PMCID: PMC9024166.

PAPAZIAN.L, *et al.* Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. **Intensive Care Medicine**, 2020.

PATHANGHEY.G *et al.* Angiotensin – converting enzyme 2 and COVID-19: Patients, comorbidities and therapies. **American Journal of physiology**, 2021.

PAUMGARTTEM, F; OLIVEIRA, A. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, 2020.

PECKHAM, H., de Grujter, N. M., Raine, C., Radziszewska, A., Ciurtin, C., Wedderburn, L. R., Rosser, E. C., Webb, K., & Deakin, C. T. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. **Nature Communications**, 2020.

PINHEIRO.T *et al.* Gestão de medicamentos e logística em meio a pandemia de COVID-19: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 11, n.16, e160111638209, 2022.

PISANO.A *et al.* Indications for Tracheal Intubation in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, 2021.

PRAVIN.C *et al.* Ventilator-associated pneumonia. **Australian Medical Journal**, 2014, 7, 8, 334–344. <http://dx.doi.org/10.4066/AMJ.2014.2105>

RAZAZI *et al.*, Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. **Critical Care** 2020, 24, 1–11

RECOVERY et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. **New England Journal**, 2021.

RELLO.J *et al.* Update in COVID-19 in the intensive care unit. **Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine**, 2020.

ROUYER.M et al. Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. **Antibiotics**, 2021.

ROUZÉ.A et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. **Intensive Care Medicine**, 2021.

RUAN.Q *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID - 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Journal Intensive Care of Medicine**, 2020.

SANTOS. M et al. Aumento do consumo de antibióticos em ambiente hospitalar durante a pandemia de Covid-19. **Brazilian Journal of Health Review**, 2023.

SHAROV, K.S. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. **J. Glob. Health** 2020.

SILVA. T. Atividade sinérgica do timol e agentes antimicrobianos frente à *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente e seus efeitos sobre a biossíntese de biofilme e piocianina. **Dissertação de Mestrado UFPE**, 2015.

SILVA-MALZONE, J. R., Ribeiro, A. P., de Souza, T. S., Wilbert, D. D., Novo, N. F., & Juliano, Y. (2023). Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: A Two-Year Retrospective Analysis. **Life**, 13(3), 741, 2023.

SIMONSON.T *et al.* Silent hypoxaemia in COVID-19 patients. **Journal of Physiology**, 2020.

SPALDING.M *et al.* Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. **Journal Critical Care Clinics**, 2017.

SOPATI. SDRA: riscos e benefícios do uso de bloqueadores neuromusculares. **Sociedade Paulista de Terapia Intensiva**. Acesso em:13/07/2023. https://www.sopati.com.br/lormais_materias.php?cd_materias=294&friurl=_-SDRA:-riscos-e-beneficios-do-uso-de-bloqueadores-neuromusculares-_

THWAITES CL et al. Infection Management in Patients with Sepsis and Septic Shock in Resource-Limited Settings. **Springer**; 2019.

TORRES.A *et al.* International ERS / ESICM / ESCMID / ALAT Guidelines for the management of hospital- acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. **European Respiratory Journal**, 2017.

UNB, Farmacologia dos Antimicrobianos. **Universidade de Brasília**, Oficina sobre o Alinhamento de Diretrizes para Elaboração de Protocolos de Uso Racional de Antimicrobianos. Escola Nacional de Gestão Agropecuária – ENAGRO, Brasília, 30-31 de outubro de 2019.

Wang N; Tang C; Wang L. Risk Factors for Acquired *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Med (Lausanne)**, 2022. Jan 12;8:808391. doi: 10.3389/fmed.2021.808391. PMID: 35096895; PMCID: PMC8790038.

WHO | Coronavirus disease (COVID-2019) R&D. **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System Glass**. Report 2021.

WHO | **Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance**. 2019

WHO | **Global report on infection prevention and control**. 2022.

WICKY PH, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients Admitted in Intensive Care Units: Relapse, Therapeutic Failure and Attributable Mortality-A Multicentric Observational Study from the OutcomeRea Network. **J Clin Med**, 2023.

ZHAI.B; WHEELER.R. The dominoes fall after long-term antibiotic exposure. **Cell Host Microbe**, 2022.

ZHANG *et al.* Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. **European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2021.

ZHOU.M et al., Bundles of care for prevention of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the ICU. **Am J Transl Res**. 2021 Apr 15;13(4):3561-3572. PMID: 34017537; PMCID: PMC8129229.

8. ANEXO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS DE AMPLO ESPECTRO EM PACIENTES SUBMETIDOS A VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA EM DUAS UTI'S COVID, EM UMA UNIDADE HOSPITALAR NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA-ES.

Pesquisador: DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57900722.9.0000.5061

Instituição Proponente: UNIMED VITORIA COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1897623.pdf	14/04/2022 14:31:09		Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	14/04/2022 14:30:57	DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SOLICITACAO_DE_DISPENSA_DE_TCLE.pdf	14/04/2022 14:23:22	DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO	Aceito
Declaração de concordância	anuencia_ditec_pdf.pdf	14/04/2022 14:22:40	DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_enviar.docx	14/04/2022 14:21:17	DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_anuencia_infraestrutura_ditec.pdf	14/04/2022 14:16:57	DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_ditec.pdf	14/04/2022 14:15:25	DANILO HUGO BRITO FIGUEIREDO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não