

ARTIGO ORIGINAL

Impacto do desabastecimento nacional de polimixina B em pacientes críticos durante a pandemia de COVID-19

Impact of the national shortage of polymyxin B in critically ill patients during the COVID-19 pandemic

Impacto de la escasez nacional de polimixina B en pacientes críticos durante la pandemia de COVID-19

Fernanda Piazza Fernandes¹ ORCID 0000-0009-9889-5001

Maria Claudia Hahn Ferrucio¹ ORCID 0000-0003-0339-1169

¹Escola de Saúde Pública de São José dos Pinhais, São José dos Pinhais, Paraná, Brasil.

Endereço: Avenida Senador Salgado Filho, 166, Curitiba, Paraná, Brasil.

E-mail: fernanda.piazza.fernandes@hotmail.com

Submissão: 24/04/2023

Aceito: 06/06/2023

RESUMO

Justificativa e Objetivos: durante a pandemia de COVID-19, o número de pacientes críticos necessitando de cuidados intensivos aumentou consideravelmente, tendo como consequência o aumento de infecções por microrganismos multirresistentes. No Brasil, em 2021, devido à elevada demanda do uso de polimixina B, houve um desabastecimento nacional do fármaco. Uma estratégia utilizada para contornar tal situação foi o uso de aminoglicosídeos. O objetivo do trabalho foi analisar o impacto da substituição de polimixina B por amicacina e gentamicina no desfecho dos pacientes de um hospital de pequeno porte. **Método:** estudo analítico de delineamento observacional, transversal, com abordagem quantitativa, por meio de uma análise retrospectiva através da análise de prontuários, tendo como desfechos primários alta ou óbito. **Resultados:** a mortalidade foi semelhante entre o grupo tratado com aminoglicosídeo e o grupo tratado com polimixina B. Dentro do grupo aminoglicosídeo, a mortalidade foi maior no grupo que apresentava bactérias resistentes ao fármaco do que no grupo que tinha infecção por organismo sensível a esse fármaco. A mortalidade não foi afetada por comorbidades, idade ou número de infecções hospitalares. O principal fator que levou à necessidade de diálise foi a soma de dois fármacos nefrotóxicos. **Conclusão:** duas hipóteses são levantadas: a primeira seria que substituir a polimixina B pelos aminoglicosídeos não impactou a mortalidade; a outra seria que, independentemente do grupo de antibiótico utilizado, os

pacientes apresentavam risco de óbito elevado. Apesar das limitações amostrais, o estudo corrobora a adoção de estratégias de uso racional de antimicrobianos.

Descritores: *Polimixina B. Aminoglicosídeos. COVID-19.*

ABSTRACT

Background and Objectives: during the COVID-19 pandemic, the number of critical patients requiring intensive care increased considerably, resulting in an increase in infections due to multi-resistant microorganisms. In Brazil, in 2021, due to the high demand for polymyxin B use, there was a national shortage of the medication. One strategy used to overcome this situation was aminoglycoside use. The work aimed to analyze the impact of replacing polymyxin B with amikacin and gentamicin in the final stage of patients. **Method:** an analytical study with an observational, cross-sectional design, with a quantitative approach, through a retrospective analysis through the analysis of medical records, with the primary stages being discharges or deaths. **Results:** mortality was similar between the group treated with aminoglycoside and the group treated with polymyxin B. Within the aminoglycoside group, mortality was higher in the group that had bacteria resistant to the drug than in the group that had infection with an organism sensitive to this drug. Mortality was not affected by comorbidities, age, or number of hospital infections. The main factor that led to the need for dialysis was the combination of two nephrotoxic medications. **Conclusion:** two hypotheses emerged: the first would be that replacing polymyxin B with aminoglycosides did not impact mortality; the other would be that, regardless of the antibiotic group used, patients had a high risk of death. Despite sample limitations, the study corroborates the adoption of strategies for the rational use of antimicrobials.

Descriptors: *Polymyxin B. Aminoglycosides. COVID-19.*

RESUMEN

Justificación y Objetivos: durante la pandemia de COVID-19, el número de pacientes críticos que requirieron cuidados intensivos aumentó considerablemente, resultando en un aumento de infecciones por microorganismos multirresistentes. En Brasil, en 2021, debido a la alta demanda del uso de polimixina B, hubo escasez nacional del fármaco. Una estrategia utilizada para superar esta situación fue el uso de aminoglucósidos. El objetivo del estudio fue analizar el impacto de la sustitución de la polimixina B por amikacina y gentamicina en los resultados de los pacientes. **Método:** estudio analítico con diseño observacional, transversal, con enfoque cuantitativo mediante un análisis retrospectivo, mediante el análisis de historias clínicas, siendo los resultados primarios el alta o la muerte. **Resultados:** la mortalidad fue similar entre el grupo tratado con aminoglucósido y el grupo tratado con polimixina B. Dentro del grupo de aminoglucósidos, la mortalidad fue mayor en el grupo que tenía bacterias resistentes al fármaco que en el grupo que tenía infección con un organismo sensible a ese fármaco. La mortalidad no se vio afectada por las comorbilidades, la edad o el número de infecciones hospitalarias. El principal factor que llevó a la necesidad de diálisis fue la combinación de dos fármacos nefrotóxicos. **Conclusión:** se plantean dos hipótesis: la primera sería que la sustitución de la polimixina B por aminoglucósidos no afectó la mortalidad; la otra sería que, independientemente del grupo de antibióticos utilizado, los pacientes tenían un alto riesgo de muerte. Pese a limitaciones muestrales, el estudio corrobora la adopción de estrategias para el uso racional de antimicrobianos.

Descritores: *Polimixina B. Aminoglicósidos. COVID-19.*

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, surgiram, devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos e pressão seletiva exercida pelos mesmos, infecções relacionadas a microrganismos multirresistentes. Esses microrganismos podem ser desde bactérias, fungos, vírus e demais parasitas, que possuem a capacidade de tornar antimicrobianos ineficazes.¹

A resistência aos antimicrobianos (AMR), que ocorre quando um patógeno apresenta resistência a um ou mais AMR de três ou mais categorias testadas,^{1,2,3} é uma situação de preocupação e impacto mundial, tanto que a Organização Mundial da Saúde estima que, em 2050, a resistência aos AMR acarretará a morte de cerca de uma pessoa a cada três segundos (mais de dez milhões de pessoas por ano). Tal previsão foi feita em 2019, antes do surgimento da pandemia por coronavírus, a COVID-19.⁴⁻⁷ A COVID-19, uma das maiores pandemias da história, teve origem na China ao final de 2019,⁷⁻⁸ e tem como agente causal o SARS-CoV-2, uma cepa de coronavírus que causa um quadro de infecção de vias aéreas superiores, podendo evoluir para pneumonia como infecção secundária e síndrome respiratória aguda grave. Com tantos pacientes acometidos com quadros respiratórios graves, as internações hospitalares aumentaram, principalmente em ambiente de terapia intensiva, com elevação expressiva e uso indiscriminado de antibióticos por todo o país, trazendo como consequência de saúde pública a resistência antimicrobiana.⁵⁻⁶

Com o aumento das taxas de resistência antimicrobiana devido ao uso indiscriminado de AMR (como a azitromicina) para combater as infecções relacionadas à assistência à saúde, um dos antibióticos utilizados contra organismos resistentes aos carbapenêmicos foi a polimixina B. Devido à alta demanda deste fármaco, ocorreu durante o ano de 2021 um desabastecimento nacional do fármaco.⁸

Baseada em estudos prévios de restringir o uso de antibióticos de amplo espectro, substituindo a polimixina B por aminoglicosídeos, a estratégia adotada por muitas instituições para contornar a crise de desabastecimento nacional foi utilizar aminoglicosídeos, principalmente amicacina e gentamicina, como alternativa. Contudo, esses estudos foram realizados em situações ideais, onde a substituição do fármaco foi uma escolha e não uma necessidade, como o observado durante a pandemia.⁹⁻¹⁴

Tendo em vista esse momento histórico e a crise de saúde pública instalada, a hipótese deste trabalho é que a substituição de polimixina B por aminoglicosídeos não

trouxe maior mortalidade entre os pacientes críticos internados, desde que as bactérias multirresistentes fossem sensíveis à amicacina e/ou à gentamicina. Quanto ao desfecho de insuficiência renal, é esperado que a utilização de ambos os fármacos prejudique o órgão, pois ambas as classes são sabidamente nefrotóxicas.¹⁵ Entretanto, ainda não há na literatura comparação entre polimixina B e aminoglicosídeo e a maior possibilidade da utilização de um ou de outro levar à terapia de substituição renal.

Portanto, o objetivo principal do estudo é analisar o impacto que a substituição de polimixina B por amicacina e gentamicina teve no desfecho dos pacientes. Para isso, foram avaliados a mortalidade do paciente que recebeu aminoglicosídeo *versus* polimixina B e o tempo de recuperação do quadro infeccioso de cada um dos antibióticos usados. Também foram coletados dados sobre evolução para terapia de substituição renal e tempo de internação em ambiente crítico.

MÉTODO

Trata-se de estudo analítico de delineamento observacional, transversal, com abordagem quantitativa, por meio de uma análise retrospectiva, que foi realizada a partir de dados obtidos em prontuários de pacientes críticos internados em hospital terciário de pequeno porte na Região Metropolitana de Curitiba, no período de desabastecimento do fármaco, de agosto e setembro de 2020 e agosto e setembro de 2021.¹⁶⁻¹⁷

Os critérios para inclusão foram pacientes críticos que necessitaram do uso de polimixina B durante o período de 2020 e os que utilizaram amicacina ou gentamicina durante o período de 2021. Incluíram-se também pacientes que fizeram uso concomitante dos AMR e somente foram avaliados maiores de 18 anos. Os critérios para exclusão foram prontuários incompletos e de paciente que vieram a falecer em menos de 24 horas do uso dos antibióticos ou da admissão hospitalar.

Os dados foram coletados e tabulados em planilhas no *software Excel*[®]. Para a análise descritiva, as variáveis categóricas foram apresentadas segundo suas frequências, prevalências e porcentagens, enquanto as variáveis quantitativas foram descritas segundo médias, desvio e erro padrão. Os participantes foram divididos em grupos, conforme o uso do medicamento. Na maioria das análises, a amostra foi composta por dois grupos: 1) aminoglicosídeos (AM); e 2) polimixina (PL). Em outras análises, uma subdivisão do fármaco foi realizada, contando com quatro grupos: 1) aminoglicosídeo sensível (AMS); 2) aminoglicosídeo com resistência (AMR); 3) PL; e 4) PL + AM (PLAM).¹⁸⁻¹⁹

Para as análises inferenciais, os dados tabulados no *Excel*[®] foram transferidos para o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, IBM Statistics, v.23, 2015). O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar, entre os grupos AM e PL, as variáveis idade, tempo total de internação, tempo de internação em ambiente crítico, tempo de uso e número de ciclos de antibióticos. Com o objetivo de investigar desfecho primário, que equivale ao paciente ter alta hospitalar ou óbito, e desfecho secundário, que equivale à evolução para diálise, o teste qui-quadrado foi utilizado para comparar a frequência de ocorrência dessas variáveis entre os grupos.¹⁸⁻¹⁹

O teste de correlação de Spearman foi utilizado para correlacionar as variáveis valores de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), creatinina e ureia em D3, tempo total de internação e tempo de internação em ambiente crítico, tempo de uso e número de ciclos de antibióticos com o desfecho de alta/óbito de internação. Também foi analisada a correlação entre cuidados paliativos e idade.¹⁸⁻¹⁹

Modelos de Equações de Estimativa Generalizada (GEE) com *link function* apropriado (*identity* ou *log*) e distribuição (*linear*, *gamma* ou *tweedie*) assumida foram utilizados para comparar as variáveis quantitativas (PCR, creatinina e ureia) entre os grupos (AM e PL) e tempo (D0, D3, D7, D10 e D14). Assim, grupo e tempo foram os efeitos analisado, assim como sua interação. O modelo de distribuição foi selecionado (*best overall fit*) com base no menor valor de *Quasi-likelihood under Independence Model Criterion* (QIC, 2007). Foi utilizada matriz de estrutura AR1, e, quando necessário, o *post-hoc* de Bonferroni para comparações posteriores. A significância de todas as análises foi estipulada em 5% ($p < 0,05$).¹⁸⁻¹⁹

Por envolver revisão de prontuário, o projeto foi previamente submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa de São José dos Pinhais, sob o Parecer Consubstanciado nº 5.549.515 (CAAE: 58850522.9.0000.9587), atendendo às Normas para a Realização de Pesquisa em Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde, conforme a Resolução nº 466/12.

RESULTADOS

Assim, 22 pacientes compuseram a amostra do presente estudo. Conforme o uso do fármaco, o grupo AM contou com 10 pacientes ($69,9 \pm 7,82$ anos, 8 homens, 2 mulheres), e o grupo PL, com 12 ($70,4 \pm 8,26$ anos, 8 homens, 4 mulheres). Não houve diferença significativa de idade entre os grupos ($U = 56,000$; $p = 0,791$).

O principal ponto pesquisado, que foi comparar o desfecho alta ou óbito entre os grupos, está apresentado nas Tabelas 1 e 2. Para este resultado, apresentam-se duas análises, dividindo os pacientes em 2 (Tabela 1 – PL e AM) ou 4 grupos (Tabela 2 - AMS, AMR, PL e PLAM), a fim de tentar retirar a influência do baixo número amostral. O teste qui-quadrado não encontrou diferença na frequência de óbito e alta em nenhuma das duas análises.

Contudo, ressalta-se que, ao observar os grupos de pacientes que receberam apenas AM, a mortalidade foi mais elevada nos que tinham sensibilidade ao fármaco (75%) do que nos que não tinham resistência (33%).

Tabela 1. Comparação da frequência do desfecho de internação entre os grupos AM e PL

	Alta	Óbito	Óbito por outras causas	X ²	p
AM (n = 10)	2 (20%)	8 (80%)	-	0,078	0,781
PL (n = 12)	3 (25%)	9 (75%)	-		

Fonte: os autores.

Tabela 2. Comparação da frequência do desfecho de internação entre os grupos AMR, PL e PLAM

	Alta	Óbito	Óbito por outras causas	X ²	p
AMS (n = 4)	0 (0%)	4 (100%)	-	3,731	0,292
AMR (n = 6)	2 (33%)	4 (67%)	-		
PL (n = 4)	2 (50%)	2 (50%)	-		
PLAM (n = 8)	1 (12%)	7 (88%)	-		

Fonte: os autores.

A Tabela 3 apresenta desfechos diversos. Observa-se que não houve diferença entre o tempo de internação, número de ciclos de antibióticos, quantidade de infecções relacionadas à assistência ou número de antibióticos entre os grupos AM e PL.

Tabela 3. Comparação do tempo de internação e uso de antibiótico entre os grupos

	AM (n = 10)	PL (n = 12)	U	p
Tempo de internação (dias)	24,4 ± 7,97	39,8 ± 20,51	31,50	0,060
Tempo de internação em ambiente crítico (dias)	17,8 ± 11,23	38,7 ± 18,88	23,50	0,016*
Tempo de uso de antibiótico (dias)	6,9 ± 3,31	12,66 ± 7,37	28,50	0,037*
Ciclos de antibiótico (n)	4,7 ± 1,49	5,92 ± 2,06	41,00	0,200
Infecções relacionadas à assistência (n)	3,1 ± 1,66	2,75 ± 1,05	55,50	0,757
Comorbidades (n)	2,3 ± 1,64	1,9 ± 1,24	50,00	0,491

Nota: dado apresentado como média ± desvio padrão; n = número; *indica diferença estatística na comparação entre os grupos.

Fonte: os autores.

Segundo a Tabela 3, pode-se observar que houve diferença estatística em relação ao tempo de internação em ambiente crítico, que foi maior para os pacientes do grupo PL, assim como maior tempo de uso de antibióticos. A fim de justificar tais resultados,

também foi comparado o tempo entre o início do tratamento e o desfecho de óbito entre os grupos na hipótese de haver uma correlação positiva com relação ao tempo de uso do antibiótico com maior sobrevida. Entretanto, o teste de Mann-Whitney não observou diferença significativa nessa variável ($U = 21,00$; $p = 0,147$), possivelmente devido à variabilidade dos valores e ao número reduzido de pacientes, uma vez que a média de dias é descritivamente maior no grupo PL (AM = $8,5 \pm 5,75$ vs. PL = $15,2 \pm 11,2$ dias).

A mortalidade foi elevada em ambos os grupos. Uma análise complementar para avaliar se a idade mais avançada seria um fator predisponente para pior desfecho foi realizada. O teste de Mann-Whitney não identificou diferença na idade ($U = 28,00$; $p = 0,254$) e nem no número de infecções ($U = 35,50$; $p = 0,567$) entre os pacientes que tiveram alta ou óbito.

Na comparação da frequência de necessidade de diálise (Tabela 4), o teste qui-quadrado identificou diferença significativa entre os grupos, de forma que os pacientes do grupo PL precisaram mais de diálise que os do grupo AM. Ao realizar a análise dos pacientes divididos em 4 grupos (Tabela 5 - AMS, AMR, PL e PLAM), os grupos AMS, AMR e PL foram muito semelhantes quanto à necessidade de diálise, porém, quando houve combinação dos dois fármacos (PLAM), a frequência de diálise foi muito mais elevada, mostrando que a utilização de duas medicações nefrotóxicas impactou de forma mais expressiva o desfecho diálise.

Tabela 4. Comparação do uso de diálise entre os grupos AM e PL

	Com diálise	Sem diálise	X ²	p
AM (n = 10)	2 (20%)	8 (80%)	4,791	0,029*
PL (n = 12)	8 (67%)	4 (33%)		

Fonte: os autores.

Tabela 5. Comparação do uso de diálise entre os grupos AMS, AMR, PL e PLAM

	Com diálise	Sem diálise	X ²	p
AMS (n = 4)	0 (0%)	4 (100%)	10,068	0,018*
AMR (n = 6)	2 (33%)	4 (67%)		
PL (n = 4)	1 (25%)	3 (75%)		
PLAM (n = 8)	7 (88%)	1 (12%)		

Fonte: os autores.

Uma outra análise foi realizada com os pacientes divididos entre os grupos alta e óbito, independentemente do medicamento utilizado, para avaliar o quanto as comorbidades influenciaram os desfechos. As comorbidades avaliadas foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* tipo 2, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O teste qui-

quadrado não encontrou diferença na frequência de ocorrência de nenhuma comorbidade tanto na comparação entre grupos de fármacos quanto entre grupos de desfecho ($X^2 < 2,426$; $p > 0,119$). Como análise complementar, os pacientes foram classificados entre aqueles que possuíam 3 comorbidades ou mais e 2 comorbidades ou menos. O teste qui-quadrado foi utilizado para investigar se aqueles com mais de 3 comorbidades tiveram maior frequência de óbito na amostra. Os resultados mostraram que 100% dos pacientes com mais de 3 comorbidades ($n = 7$) vieram à óbito, comparados a 67% dos pacientes com 2 comorbidades ou menos ($n = 10$). Apesar da diferença descritiva, o teste não encontrou diferença significativa ($X^2 = 3,020$; $p = 0,082$).

Os grupos de fármacos e desfecho também foram comparados em relação ao motivo de internação. Analisou-se se pacientes que internaram por COVID-19 vieram mais à óbito do que por outras causas (todas as outras agrupadas em uma só categoria), porém não houve diferença estatística. Descritivamente, 30% ($n = 3$) dos pacientes do grupo AM internaram por COVID-19, e do grupo PL, 58% ($n = 7$).

No grupo AM, 70% ($n = 7$) utilizaram o antibiótico por pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), e 30% ($n = 3$), por infecção do trato urinário (ITU). No grupo PL, 84% ($n = 10$) usaram por PAV, 1% ($n = 1$), por ITU, e somente 1%, por outras causas (1 paciente com osteomielite). Também não foram encontradas diferenças nas comparações entre os grupos em nenhuma dessas variáveis.

Por fim, um dos objetivos secundários do estudo era avaliar o tempo de recuperação do quadro infeccioso para cada um dos antibióticos usados através da análise de PCR, além da progressão da disfunção renal com dados de ureia e creatinina em D0, D3, D7, D10 e D14. Porém, tal análise foi prejudicada devido ao baixo número amostral, não sendo possível obter dados fidedignos devido à alta taxa de óbito já nos primeiros 5 dias de internação.

DISCUSSÃO

O principal objetivo do trabalho foi avaliar o desfecho primário – óbito ou alta – dos pacientes. Os testes não mostraram diferença na frequência de óbito e alta em nenhuma das duas análises. Ou seja, o uso da polimixina B não protegeu os pacientes do desfecho final negativo – o óbito, mesmo quando se utilizaram somente AM em organismos resistentes a estes. Tal resultado condiz com os dois estudos que utilizaram AM em substituição à polimixina B sem aumento de mortalidade.⁹⁻¹³ Mais uma vez,

salienta-se que a substituição de polimixina B por gentamicina ou amicacina não foi uma opção estratégica de controle antimicrobiano, mas sim uma necessidade da vigente restrição e desabastecimento da polimixina B. Entretanto, em termos de saúde pública, pensando em custos e resistência antimicrobiana, esse resultado condiz com a possibilidade de estratégias para restrição do uso de antibióticos de amplo espectro.

Porém, os resultados mostraram que, contraditoriamente, o grupo de pacientes que apresentavam infecção por bactérias resistentes aos AM (e foram tratados com esse fármaco devido à escassez de polimixina B) apresentou menor mortalidade (33%) do que o grupo que apresentava infecção por bactérias sensíveis à AM.

Essa contradição permite levantar duas hipóteses para os resultados obtidos. A primeira seria de que substituir a polimixina B pelos AM não impactou o óbito. A segunda seria de que os pacientes atendidos na pandemia apresentavam um risco de óbito elevado, e esse ocorreria independentemente da classe de antimicrobiano utilizada.

Apesar de a polimixina B ser um antibiótico com amplo espectro para gram-negativos, especialmente para *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC),^{15,20} o seu uso não foi superior ao uso dos AM, pois não proporcionou menos infecções e não diminuiu a necessidade de utilizar outros ciclos de antibióticos ou tempo de internação total hospitalar. Ou seja, mais uma vez, em termos de saúde pública, resistência antimicrobiana e desenvolvimento global, utilizar AM em detrimento à polimixina B se justificaria.

Os resultados expostos na Tabela 3 mostraram que os pacientes que utilizaram polimixina B permaneceram internados em ambiente crítico mais tempo do que o grupo que utilizou AM. A tentativa de justificar esses resultados foi uma análise complementar para avaliar se esses pacientes ficaram vivos por mais tempo pelo fato de terem utilizado o antibiótico. Porém, não foi observada diferença estatística entre essas variáveis, ou seja, a hipótese levantada não justificou a diferença de dias de internação em ambiente crítico. Contudo, cabe ressaltar que, possivelmente, resultados diferentes e mais esclarecedores seriam obtidos com uma amostra maior, uma vez que a média de dias é descritivamente maior no grupo PL (AM = $8,5 \pm 5,75$ vs. PL = $15,2 \pm 11,2$ dias). Cabe ressaltar que, mesmo tendo permanecido mais tempo em ambiente crítico e utilizado antibiótico por mais tempo, isso não influenciou no desfecho primário (óbito ou alta).

O desfecho secundário avaliado foi em relação à evolução para diálise. O primeiro resultado obtido apontou que os pacientes do grupo PL precisaram mais de diálise que os do grupo AM. Apesar de as duas classes de fármacos serem sabidamente nefrotóxicas,^{15,20}

esperava-se que o grupo que utilizou AM tivesse pior desfecho renal. A análise complementar realizada para esclarecer o resultado obtido demonstrou que, na realidade, quando houve a utilização dos dois fármacos no mesmo paciente (ou seja, soma de dois fármacos nefrotóxicos), observou-se maior evolução para diálise.

Quanto às comorbidades, não houve diferença estatísticas entre os grupos, ou seja, isoladamente apresentar HAS, diabetes *mellitus* tipo 2, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca ou DPOC não fez com que os pacientes viessem mais à óbito, mesmo quando avaliado se ser portador de 3 ou mais comorbidade (ou seja, o impacto da soma de doenças) também não foi demonstrado pior desfecho. Contudo, os resultados mostraram que 100% dos pacientes com mais de 3 comorbidades vieram à óbito, demonstrando a necessidade de um maior grupo amostral (com possível resultado diferente do obtido). Presume-se que esse resultado seria diferente pelo fato de o impacto das comorbidades no desfecho óbito já ter sido analisado em estudos prévios, no qual foi visto que pacientes com comorbidades (principalmente cardiovasculares) tiveram desfechos piores em relação aos pacientes sem comorbidades.^{21,22,23}

Em relação à idade ou ao número de infecções, não houve diferença entre os grupos. O motivo que levou ao uso do antibiótico e à internação também não impactou o desfecho.

Embora, descritivamente, tenham morrido mais pacientes internados por COVID-19 do que por outras causas, não houve diferença estatística nos exames realizados. Ou seja, internar por COVID-19 não foi o que impactou o óbito dos pacientes.

A comparação evolutiva da PCR a partir do tratamento foi prejudicada, pois a maioria dos pacientes foi à óbito já nos primeiros 5 dias após início da antibioticoterapia.

O estudo possui restrições, principalmente pelo número amostral pequeno, o que não permitiu analisar de maneira mais significativa o impacto de algumas variáveis (como idade e comorbidades). O número elevado de pacientes que faleceram nos primeiros 5 dias após a identificação do processo infeccioso também foi um fator limitante (prejudicando a comparação evolutiva de exames laboratoriais, como PCR, ureia e creatinina). Apesar das limitações, o estudo contribui para prática clínica ao reforçar a importância de que mais estudos comparando a utilização de AMR de amplo espectro sejam realizados, ajudando a comunidade médica no momento de tomar decisões relacionadas à prescrição e ao uso racional desses fármacos. O estudo também contribui para profissionais avaliarem o resultado das medidas de substituição de fármacos em cenários de desabastecimento nacional desses.

CONCLUSÃO

O desabastecimento temporário da polimixina B provocou sua substituição terapêutica, com utilização de AM. Os resultados dessa ação mostraram que há duas hipóteses viáveis: que essa substituição não alterou o desfecho primário (óbito); ou que, independentemente do fármaco utilizado, o desfecho seria o mesmo. Não foram observadas diferenças entre comorbidades e idade entre os grupos. Apesar de ambos os fármacos serem nefrotóxicos, viu-se que a maior necessidade de diálise ocorreu quando houve uso concomitante das duas classes de AMR. O estudo demonstra a importância, em termos de saúde pública, de se utilizar AMR de amplo espectro de maneira racional, visando à possibilidade de substituição por AMR de espectro menor. Entretanto, trabalho possui limitação devido ao número baixo de pacientes, e esses dados necessitam de maiores estudos.

REFERÊNCIAS

1. Schrader SM, Vaubourgeix J, Nathan C. Biology of antimicrobial resistance and approaches to combat it. *Science Translational Medicine* 2020; 12(549). [doi:10.1126/scitranslmed.aaz6992](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz6992).
2. Mancuso, G, Midiri, A, Gerace, E, et al. Bacterial antibiotic resistance: The most critical pathogens. *Pathogens* 2021; 10(10):1310-2021. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>.
3. Chokshi, A, Sifri, Z, Cennino, D, et al. Global contributors to antibiotic resistance. *Journal of Global Infectious Diseases* 2019, 11(1):1-36. [doi:10.4103/jgid.jgid_110_18](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_110_18).
4. World Health Organization New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis, 2022. <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
5. Minante BI, Ticotosti GG, Barros IS, et al. Resistência antimicrobiana pós- COVID-19: Revisão de Literatura. *Revista Científica Multidisciplinar* 2022; 3(3): 1-14. doi.org/10.47820/recima21.v3i3.1266.
6. V'kovski, P, Kratzel A, Steiner S., et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology* 2021; 19:155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
7. Huttner B, Catho G, Pano-Pardo JR, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection* 2020; 26:808–810. [doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024).
8. *Jornal O Globo*. Pacientes que venceram a Covid-19 morrem por infecção hospitalar por desabastecimento de antibiótico, aponta levantamento 2022. <https://g1.globo.com/jornal-hoje/noticia/2021/07/23/pacientes-que-venceram-a-covid-19-morrem-por-infeccao-hospitalar-por-desabastecimento-de-antibiotico-aponta-levantamento.ghtml>.

9. Beirao EM, Consentino TB, Urtado P, et al. Avaliação impacto em microorganismos colonizantes após restrição de polimixina em UTI Hospital Terciário. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2022; EP 006. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101742>.
10. Yusef D, Hayajneh WA, Bani Issa A, et al. Impact of an antimicrobial stewardship programme on reducing broad-spectrum antibiotic use and its effect on carbapenem-resistant *Acinetobacter Baumannii* (CRAb) in hospitals in Jordan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2021; 76(2):516-523. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa464>.
11. Tuon FF, Yamada C, Telles J, et al. Doxiciclina oral para infecções por *Acinetobacter Baumannii* resistente a Carbapenem como uma estratégia de preservação de polimixina: resultados de uma corte retrospectiva. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022; 26(1): P15. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.10200>.
12. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, et al. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *International Journal of Medical Sciences* 2011; 8(4):339-344. doi: 107150/ijms.8.339.
13. Curcio DJ. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. *Revista Argentina de Microbiología* 2011; 43(3):203-211. doi:10.1590/S0325-75412011000300007.
14. de Souza Pinheiro LF, Martins CP, Martins CF, et al. Fatores de risco e mortalidade em pacientes criticamente enfermos com infecções por microrganismos multirresistentes. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* 2021; 24;13(4):1:7. <https://doi.org/10.25248/reas.e7319.2021>.
15. Yamada, T, Fujii, S, Shigemi, A, et al. A meta-analysis of the target trough concentration of gentamicin and amikacin for reducing the risk of nephrotoxicity. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2021, 27(2):256-261. doi:10.1016/j.jiac.2020.09.033
16. Cataldo, R, Arancibia, M, Stojanocam J, et al. General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: Observational studies with cross-sectional and ecological designs. *Medwave* 2019. v. 19, n. 8: 1-7. doi: 10.5867/medwave.2019.08.7698.
17. Rego A, Pina M, Meyer Jr V. Quantos participantes são necessários para um estudo qualitativo? Linhas práticas de orientação. *Revista de Gestão dos Países de Língua Portuguesa* 2018; 17(2):43-57. doi.org/10.12660/rgplp.v17n2.2018.78224.
18. Ballinger G A. Using generalized estimating equations for longitudinal data analysis. *Organizational Research Methods* 2004, 7(2):127–150. <https://doi:10.1177/1094428104263672>.
19. Cui J, QIC Program and model selection in GEE analyses. *The Stata Journal* 2007, 7 (2):209–220, <https://doi:10.1177/1536867X0700700205>.
20. Mendes CAC, Burdmann EA. Polimixinas. Revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. *Revista Associação Médica Brasil* 2009; 55(6):752–758. doi.org/10.1590/S0104-42302009000600023.
21. Benito, LAO, Lima, RC, Karnikowski. MGO, Silva, ICR. Comorbidades e fatores de risco identificados em pessoas que vieram a óbito por Síndrome Respiratória Aguda Grave por Covid-19. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires* 2021, 10(3): 607-623.
22. Rosa, RRP; Lavareda, R, Linhares, JEBS. Influência das comorbidades para a ocorrência de óbitos por COVID-19 em 2020: razão de chances no estado do Amazonas. *HU Revista* 2022, 48:1-8.

23. Sousa-Munoz, RL, Ronconi, DE, Dantas, GC, Lucena, DMS. Impacto de multimorbidade sobre mortalidade em idosos: estudo de coorte pós-hospitalização. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia 2013, 16:579-589.

Contribuições dos autores:

Fernanda Piazza Fernandes contribuiu para o levantamento, análise e interpretação dos dados e a redação do manuscrito.

Maria Claudia Hahn Ferruccio contribuiu para a concepção da pesquisa e interpretação dos dados e a revisão do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.