

Antimicrobiano de uso restrito e agentes microbiológicos isolados em um hospital de referência de doenças tropicais do Norte do Brasil

Restricted antimicrobial and microbiological agents isolated in a tropical disease reference hospital in Northern Brazil

DOI:10.34117/bjdv7n6-299

Recebimento dos originais: 07/05/2021

Aceitação para publicação: 15/06/2021

Kenia Rezende Honda

Médica Residente em Infectologia do Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins (HDT-UFT)
E-mail: keniafarma@hotmail.com

Raimunda Maria Ferreira de Almeida

Enfermeira, Especialista em Estomaterapia e Especialista em Controle de Infecção Hospitalar
E-mail:Raimunda.almeida@ebserh.gov.br

Wagner dos Santos Mariano

Professor efetivo da Universidade Federal do Tocantins (UFT). Docente dos cursos de Licenciatura em Biologia (UFT), do Programa de Pós-Graduação em Ensino de Ciências e Matemática (PPGecim-UFT); Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt-UFT). Araguaína, Tocantins, Brasil
E-mail: wagnermariano@uft.edu.br

RESUMO

O uso indiscriminado de antimicrobianos é um grave problema de saúde pública, estão entre as medicações mais prescritas dentro dos hospitais, o que nos alerta da real necessidade do seu uso e de sua aplicação correta. Quando prescritos inadequadamente podem induzir ao desenvolvimento de resistência bacteriana, com prolongamento da doença, aumento da taxa de mortalidade, prolongamento na internação hospitalar e aumento dos custos na saúde de forma geral. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo retrospectivo de natureza quantitativa para descrever o perfil antimicrobiano de uso restrito (AUR) utilizados no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins (HDT-UFT), localizado no município de Araguaína-TO, de janeiro a dezembro do ano 2019, e relatar qual o perfil microbiológico isolado das culturas de amostras biológicas deste mesmo período, utilizando dados secundários armazenados no serviço de Comissão de Controle de Infecção Relacionada a Assistência à Saúde (CCIRAS) do HDT-UFT obtidos das fichas de solicitação de antimicrobianos de uso restrito do serviço de farmácia desta unidade hospitalar e resultados das culturas solicitadas. Para a coleta e tabulação dos dados foram usados o programa EXCEL para Windows®. Os resultados deste estudo evidenciaram que os agentes isolados mais frequentes foram: *Escherichia coli* (21%) *Staphylococcus* coagulase negativo (18%); *Klebsiella* sp (13%); *Acinetobacter* sp (11%); *Pseudomonas aeruginosa* (11%); *Staphylococcus aureus* (5%). E os antimicrobianos mais solicitados: Anfotericina B

lipossomal (27%); Piperacilina/tazobactam (25%); Carbapenêmicos (17,5%); Vancomicina (15%); Cefepima (15%); Caspofungina (0,5%).

Palavras-chave: Antibióticos, Microbiologia, Infecções.

ABSTRACT

The indiscriminate use of antimicrobials is a serious public health problem, they are among the most prescribed medications within hospitals, which alerts us to the real need for their use and their correct application. When prescribed improperly, they can induce the development of bacterial resistance, with prolongation of the disease, increased mortality rate, prolonged hospital stay and increased health costs in general. The objective of this work was to carry out a retrospective study of a quantitative nature to describe the restricted-use antimicrobial profile (AUR) used at the Tropical Diseases Hospital of the Federal University of Tocantins (HDT-UFT), located in the municipality of Araguaína-TO, in January to December of the year 2019, and report the microbiological profile isolated from the cultures of biological samples from the same period, using secondary data stored in the Health Care Related Infection Control Commission (CCIRAS) of the HDT-UFT obtained from the health records. request for antimicrobials for restricted use of the pharmacy service of this hospital and results of the requested cultures. For the data collection and tabulation, the EXCEL program for Windows® was used. The results of this study showed that the most frequent isolated agents were: *Escherichia coli* (21%) *Staphylococcus coagulase negative* (18%); *Klebsiella* sp (13%); *Acinetobacter* sp (11%); *Pseudomonas aeruginosa* (11%); *Staphylococcus aureus* (5%). And the most requested antimicrobials: liposomal Amphotericin B (27%); Piperacillin / tazobactam (25%); Carbapenems (17.5%); Vancomycin (15%); Cefepime (15%); Caspofungin (0.5%).

Keywords: Antibiotics, Microbiology, Infections.

1 INTRODUÇÃO

Com o surgimento dos antibióticos, no século XX, ocorreu uma verdadeira revolução no tratamento das infecções. Os antimicrobianos são considerados o marco inicial no desenvolvimento da farmacologia contemporânea, onde a química ocupa um papel central e os medicamentos são concebidos em laboratórios para ter uma ação direta contra doenças específicas em determinadas populações. Antes dessa descoberta, as doenças infecciosas encabeçavam as taxas de mortalidade da época (NASCIMENTO,2005).

Essas drogas estão entre as mais frequentemente prescritas em hospitais. Cerca de 40% dos pacientes hospitalizados são tratados com antimicrobianos, tanto para indicações terapêuticas como profiláticas, e seu emprego inadequado tem proporcionado o surgimento cada vez maior de microrganismos resistentes (ANVISA,2004). A resistência aos antimicrobianos é considerada atualmente como um grande problema de

saúde pública, sendo de particular preocupação para os hospitais em função do aumento da morbimortalidade, além dos custos de saúde (PHILMON et al, 2014).

Uma preocupação mundial em saúde é o aumento da resistência das bactérias aos tratamentos antimicrobianos existentes. Entre todas as classes medicamentosas, antimicrobianos é a mais utilizada.

Em decorrência da colonização de pacientes hospitalizados por microrganismos resistentes, as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) têm dedicado uma atenção emergencial para esse problema. O impacto dessa complicação infecciosa no ambiente hospitalar correlaciona-se com o prolongamento da internação, rehospitalização, sequelas, inaptidão ao trabalho, o aumento de custos e óbito (MORAES et al., 2013). Dados publicados em 2018 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que o Brasil é o 19º país no ranking sobre o consumo de antibióticos em hospitais com dose diária por paciente. O consumo brasileiro supera os índices da Europa, Canadá e Japão, apontando o alto uso de antimicrobianos tanto no âmbito hospitalar, quanto na sociedade. Uma das consequências inevitáveis do uso disseminado dos antimicrobianos foi o aparecimento de patógenos resistentes, levando a uma necessidade cada vez maior de novos agentes (CBA, 2019).

Apesar da indústria farmacêutica continuar pesquisando novas fórmulas de antimicrobianos aptos a vencer o sistema de resistência, o progresso das novas substâncias tem decaído. Esse esgotamento tecnológico é capaz de produzir à trágica “era pós-antibiótica”. Período relacionado com a diminuição da efetividade dos antimicrobianos, o que impossibilitará o tratamento contra infecções, especialmente as de origem hospitalar (LUEPKE et al., 2017).

De acordo com a legislação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a utilização correta de antimicrobiano envolve a avaliação criteriosa sobre sua necessidade de uso, a escolha de um fármaco eficaz, seguro, com custo equilibrado que seja administrado por tempo, dose e intervalos posológicos apropriados.

As ações voltadas para a melhoria do uso de antimicrobianos vão desde abordagens educativas até medidas restritivas, entre as quais podemos citar: utilização de protocolos clínicos para as principais síndromes clínicas; adoção das boas práticas de prescrição, como documentação de dose, duração e indicação do antimicrobiano; auditoria prospectiva de prescrição com intervenção e divulgação dos dados; readequação da terapia, conforme resultados microbiológicos; análise técnica das prescrições pela

farmácia; restrição com uso de formulário terapêutico e pré-autorização de antimicrobianos.

Programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos ou programas de Stewardship estão sendo instituídos mundialmente com o objetivo de otimizar a prescrição de antimicrobianos nos serviços de saúde para garantir o efeito farmacoterapêutico máximo, reduzir a ocorrência de eventos adversos nos pacientes, prevenir a seleção e a disseminação de microrganismos resistentes e diminuir os custos da assistência. (BOLUFER, 2004)

A justificativa por escrito para o uso de agentes antimicrobianos considerados de uso restrito, normalmente os mais novos, mais onerosos, e de maior espectro de ação e potencial de indução de resistência, é um método efetivo para melhorar o uso destas drogas. A requisição força o médico a explicar ou justificar racionalmente sua conduta. (ANVISA,2011)

Através do uso diário de antimicrobianos pela equipe médica algumas questões foram levantadas como: *quais são os antimicrobianos de uso restrito mais utilizados em um hospital referência em doenças tropicais? O início da antibioticoterapia foi guiado por cultura? Qual o perfil microbiológico da flora bacteriana isolada no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins (HDT-UFT)?* Tal pesquisa é importante já que todo o conhecimento sobre os aspectos relativos à utilização dos antimicrobianos pode subsidiar a elaboração de políticas de utilização, bem como contribuir para a reorientação das estratégias utilizadas no controle desses agentes. O presente estudo tem por objetivo descrever a flora bacteriana presente em um hospital de referência em doenças tropicais da região norte do Brasil, cujo intuito é auxiliar a equipe médica na utilização inicial de antimicrobianos conforme os agentes mais prováveis de infecção.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa qualitativa e descritiva. A coleta dos dados se deu por meio de levantamento através de informações secundárias armazenadas em banco de dados do serviço de Comissão de Controle de Infecção Relacionada a Assistência à Saúde (CCIRAS) do HDT-UFT obtidos da ficha de antimicrobianos de uso restrito do serviço da farmácia do referido hospital, que é localizado no município de Araguaína (TO), entre o período de janeiro a dezembro de 2019. As informações coletadas foram tabuladas e

categorizadas por meio do programa EXCEL para Windows®, sendo que e foram analisados e avaliados individualmente.

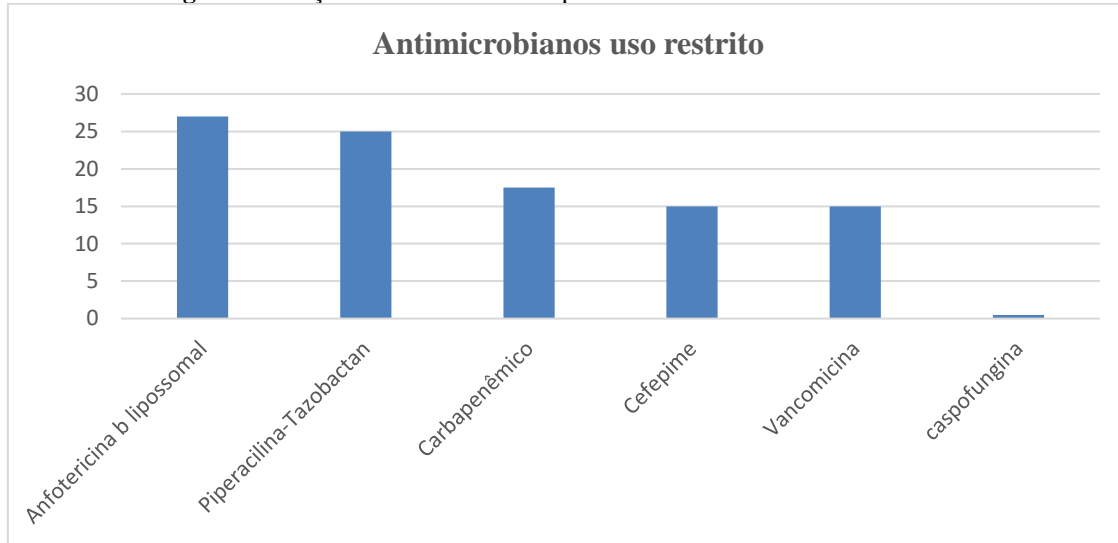
Os dados serão analisados segundo análise estatística descritiva, através de frequências absolutas e percentuais e os resultados serão organizados em gráficos. Comparando-se as proporções pelo teste “Z”. Valores ($p < 0,05$) foram considerados estatisticamente significantes. Após a análise, foram transcritos e discutidos, fundamentados com base na literatura pertinente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins (HDT-UFT), que é um hospital referência em doenças infectocontagiosas, a ficha de controle de antimicrobianos foi implementada desde 2017 para controle do fluxo, registro e monitoramento dos antibióticos, entre os grupos de antimicrobianos estão os carbapenêmicos (ertapenem/imipenem/meropenem), cefalosporinas de 4^a geração (cefepima), glicopeptídeo (vancomicina), penicilinas (piperacilina+ tazobactam), antifúngicos (anfotericina B lipossomal/ caspofungina). A mesma possui também campo para anotação do resultado de cultura se presente no início da antibioticoterapia.

Foi evidenciado através das fichas de solicitação de antimicrobianos de uso restrito que em 2019 foram realizados 162 requisições para dispensação de antibióticos de uso restrito pela equipe médica do HDT-UFT, houve a solicitação de 185 antibióticos de uso restrito em 2019, sendo em ordem decrescente os mais pedidos: Anfotericina B lipossomal (27%); Penicilina (piperacilina/tazobactam-25%); carbapenêmicos (imipenem/meropenem/ertapenem-17,5%); glicopeptídeo (vancomicina-15%); cefalosporina 4^a geração (cefepima-15%); Caspofungina (0,5%) conforme apresentado na Figura 1.

Fig.1 – Descrição dos antibióticos dispensados no HDT-UFT no ano de 2019.



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Sendo observado que do total de requisições 52% aguardavam resultado de cultura; 34% não haviam solicitação de cultura e somente 14% foram guiados por culturas e perfil de sensibilidade.

A escolha do antimicrobiano se norteia por testes de efetividade microbiológica para microrganismos recolhidos do paciente, isto é, terapia específica. Em contrapartida, existem situações no qual o início do tratamento precisa ser feito antes do diagnóstico laboratorial, representando a terapia empírica. O tratamento empírico é aceitável em condições de severidade da infecção, improbabilidade de se conseguir isolado clínico fidedigno e incompetência de testes de eficiência microbiológica para algumas bactérias (SILVA, 2012).

A anfotericina B é um antibiótico poliênico, demonstrado em 1955 a partir do *Streptomyces nodosus*, somente administrado por via intravenosa, revela boa eficácia em várias infecções fúngicas e na leishmaniose visceral e na tegumentar. A anfotericina B lipossomal deve ser diluída em soro glicosado 5% em uma dose diária de 3-5mg/kg/dia, e o tempo de tratamento é variável conforme o agente agressor, a resposta individual, a gravidade e a localização da infecção. Pode apresentar toxicidade renal, nas hemácias e no coração (TAVARES,2014).

Piperacilina/tazobactam é uma penicilina ativa contra todas as cepas de *Staphylococcus aureus* oxacilina sensível, *estreptococos* e *enterococos*. O tazobactam aumenta a atividade da piperacilina contra *enterobacteriaceas* produtoras de β -lactamases, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*. A maioria das *Pseudomonas aeruginosa* são resistentes a essa associação. “In vitro” e “in

vivo” todos os anaeróbios gram-positivos e negativos são suscetíveis à combinação de piperacilina e tazobactam, mas essa associação não apresenta vantagem em relação às outras associações com inibidores de β -lactamases para os anaeróbios. (ANVISA,2012)

Antibióticos carbapenêmicos possuem um amplo espectro de ação que inclui cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos fermentadores e não-fermentadores, anaeróbios gram-positivos e gram-negativos, incluindo o *Bacteroides fragilis*. Por este espectro abrangente de ação e pela atividade potente em gram-negativos, são opções seguras como monoterapia para o tratamento de infecções polimicrobianas graves (sepse de foco abdominal, por exemplo). Os principais representantes desta classe de drogas são: imipenem-cilastatina, meropenem e ertapenem. Estas drogas mantêm boa atividade diante de bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e contra cepas produtoras de beta-lactamases cromossomiais do tipo AmpC. (WALLACE, et al, 2011)

A vancomicina (vanco) é um antibiótico glicopeptídico utilizado na prática clínica há mais de 50 anos. BAYER e colaboradores (2011) comentam que este antibiótico continua a ser recomendado como agente de primeira linha nas infecções graves causadas por *S. aureus* resistentes à metilicina. A prescrição de vanco pode ser feita empiricamente, conforme sugerido para pacientes graves. (WALLACE et al, 2011)

A Cefepima é uma cefalosporina de 4ª geração, inibe a síntese da membrana celular da bactéria; é bactericida. É mais resistente a hidrólise pelas betalactamases que as cefalosporinas de 3ª geração. Atua contra Gram negativos; atua sobre muitas *Enterobacteriaceae*, incluindo *Citrobacter freundii* e *E. cloacae* (que são resistentes a outras cefalosporinas); tem ação semelhante à ceftazidima contra *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias Gram negativas, mas é menos ativa que a ceftazidima contra outras espécies de *Pseudomonas*. Tem ação contra Gram positivos semelhante à cefotaxima e ceftriaxona. Inativa contra: *estafilococos* resistentes à metilicina; *pneumococos* resistentes à penicilina; muitas cepas de *Clostridium difficile* e muitas cepas de *enterococos*, como o *Enterococcus faecalis*. (SADER, et. al., 1998)

A caspofungina é um derivado semi-sintético da pneumocandina B, produto natural de *Glarea lozoyensis*. Tem ação fungicida sobre diferentes espécies de *Candida*, incluindo as amostras resistentes a fluconazol e anfotericina B. *C. guilliermondii* é menos sensível e algumas amostras desta espécie sofrem ação apenas fungistática. A caspofungina em concentrações similares às alcançadas no plasma de pacientes inibiu a

maioria das amostras de diferentes espécies de *Aspergillus*, inclusive as resistentes ao itraconazol (INGROFF, 98).

Tendo em vista a importância e ampla utilização dos antimicrobianos, torna-se imprescindível que seu uso seja seguro e adequado, principalmente no ambiente hospitalar, pois vários estudos realizados em hospitais demonstram a necessidade de adotar políticas de vigilância para o uso racional (SILVA et al., 2000; HU et al., 2003; PEREIRA et al., 2004; McDOUGALL et al., 2005).

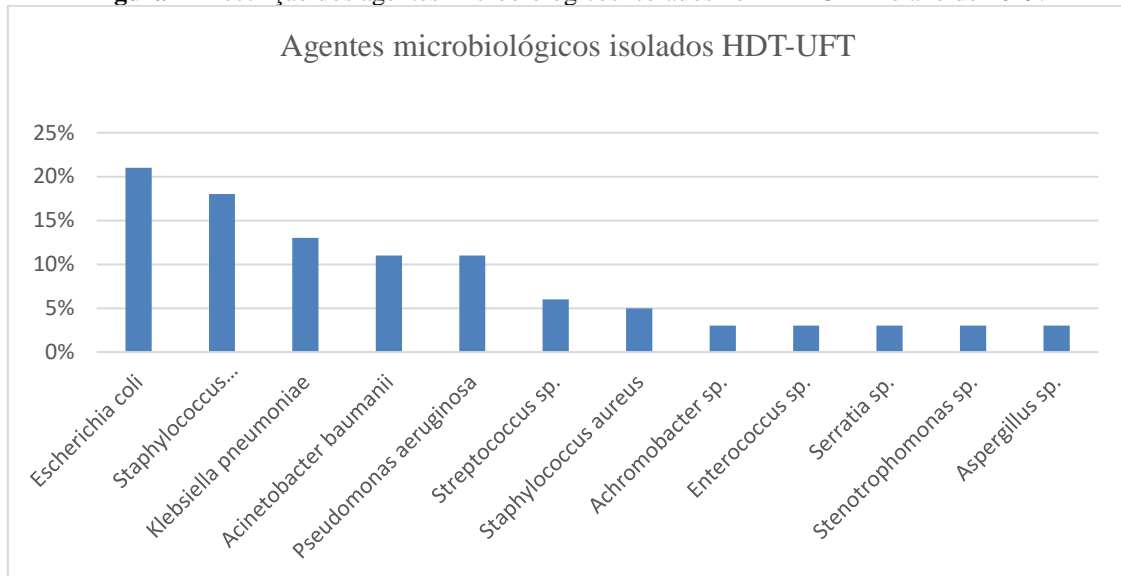
A manipulação clínica dos antibióticos em ambiente hospitalar ocasiona ação individual e coletiva, que além de acometer o paciente, que utiliza o medicamento, atinge igualmente de forma expressiva a microbiota do ambiente hospitalar, visto que seu uso pode estar associado com a seleção de cepas microbianas resistentes (RICE, 2009).

A acurácia das informações prestadas pelo laboratório de microbiologia é de extrema importância, pois informações incorretas podem levar a erros de diagnóstico o que pode inclusive favorecer a resistência bacteriana (WHO, 2001). A informação do resultado do teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA) na mão de profissionais capacitados poderá ser decisiva para o sucesso terapêutico (LEVY, 2000).

Sabe-se que a relação de antimicrobianos de uso restrito é melhor estabelecida de acordo com o perfil epidemiológico do hospital, sendo desta forma distinta para cada instituição. Sendo de importância vital o conhecimento da flora bacteriana presente na instituição hospitalar para melhor controle das infecções e guia de uso de antimicrobianos.

Em 2019, no HDT-UFT foram isolados 37 agentes de culturas solicitadas de amostras variadas (sangue, urina, secreção traqueal, secreção de ferida, lavado broncoalveolar, ponta cateter, fragmento de tecido), sendo os agentes isolados mais frequentes: *Escherichia coli* (21%) *Staphylococcus coagulase negativo* (18%); *Klebsiella sp* (13%); *Acinetobacter sp* (11%); *Pseudomonas sp.* (11%); *Streptococcus sp* (6%); *Staphylococcus aureus* (5%); *Achromobacter sp.*(3%); *Enterococcus sp.* (3%); *Serratia sp* (3%); *Stenotrophomonas sp.* (3%); *Aspergillus sp.* (3%). Figura 2.

Figura 2- Descrição dos agentes microbiológicos isolados no HDT-UFT no ano de 2019.



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Os dados encontrados nesse estudo são semelhantes à de uma pesquisa do perfil microbiano isolado de um hospital do Paraná em 2020, que identificou como microrganismos mais frequentes: *E. coli* (n=21; 30,0%), *Staphylococcus coagulase* negativa (n=15; 21,4%), *Pseudomonas* (n=14; 20%), *Staphylococcus aureus* (n=10; 14,3%), *Enterobacter sp.* (n=2; 2,9%) e *Proteus sp.* (n=2; 2,9%) (HIRAI CQ, et al, 2020.)

Dentre as infecções que acometem indivíduos hospitalizados, as infecções do trato urinário, trato respiratório, corrente sanguínea e ferida operatória são aquelas que acontecem com maior frequência nesse ambiente (ANVISA, 2004). Considerando os principais patógenos associados às infecções nosocomiais, destacam-se as bactérias, principalmente os bacilos Gram-negativos (BGN) fermentadores, do grupo das *enterobactérias*, como *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter spp.* e bacilos Gram-negativos não fermentadores, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas spp.* (ANVISA, 2007), dentre essas listadas a maioria foram isoladas no HDT-UFT, demonstrando a circulação de patógenos importantes para ocorrência de infecção hospitalares.

O resultado de culturas microbiológicas pode ser considerado como uma fonte inicial de informação para a investigação de infecções hospitalares (GUIMARÃES, 2010). Baseados no perfil microbiano com avaliação do perfil de resistência/sensibilidade pode ser melhorado o uso dos antimicrobianos e até servir de guia para aquisição das medicações antimicrobianas pela farmácia hospitalar, descartando aquisições das medicações que tem uma resposta muito baixa contra determinado agente bacteriano e

evitar assim o aumento de bactérias resistentes, com maior segurança para o paciente e melhor eficácia do tratamento. (ANVISA,2017)

4 CONCLUSÃO

Comparando aos estudos encontrados na literatura, o perfil microbiano identificado no presente estudo equipara-se aos microrganismos mais encontrados em outros hospitais, ficando evidenciado que os agentes mais comuns isolados em infecções nosocomiais são frequentes e encontrados em diferentes unidades de saúde.

Os antimicrobianos estudados fazem parte do grupo de medicações de amplo espectro, com uso restrito, utilizados no HDT-UFT no período de 2019, com a preocupação crescente devido ao aumento das infecções hospitalares e ao aumento da resistência bacteriana, fica evidente o grande desafio atual e futuro, demonstrando a necessidade de conhecer a epidemiologia local, o perfil microbiológico do hospital e medidas eficazes para o uso racional dos antimicrobianos.

Instituição de protocolos clínicos de tratamento embasados em evidências científicas, assim como medidas de controle para limitar a disseminação de microrganismos resistentes e proporcionar aos profissionais da saúde, funcionários do hospital e pacientes uma educação continuada, com o objetivo de se evitar um futuro com aumento de mortes causadas por bactérias multidroga-resistentes.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Investigação e controle de bactérias multirresistentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de Microbiologia Clínica para o controle de infecção em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Plano nacional para a prevenção e o controle da resistência microbiana nos serviços de saúde. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Preven%C3%A7%C3%A3o+e+o+Controle+da+Resist%C3%Aancia+Microbiana+nos+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d>> acesso em: 04 de fev de 2019.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2016-2020). Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3074175/PNPCIRAS+2016-2020/f3eb5d51-616c-49fa-8003-0dcb8604e7d9>> acesso em: 09 de jan. de 2019.

ANTIMICROBIANOS, bases teóricas e uso clínico. ANVISA. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/penicilinas5.htm> Acesso em: 07 de fev. de 2019.

AVALIAÇÃO nacional dos programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos. ANVISA Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/noticias/163-avaliacao-nacional-dos-programas-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-utis-adultos-dos-hospitais-brasileiros>> Acesso em: 10 de jan. de 2019.

BOLUFER JVA, MONTERO CT. Estudio de la utilización de antibióticos de um hospital comarcal. Años 1998-2002. Farm Hosp (Madrid) 2004; 28(6):410-418.

BRASIL ultrapassa Canadá, Europa e Japão no uso indiscriminado de antibióticos. CBA, 2019. Disponível em: <<https://cbacred.org.br/site/brasil-ultrapassa-europa-canada-e-japao-no-uso-indiscriminado-de-antibioticos/>> Acesso em: 10 de jan. de 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de prevenção e controle de resistência microbiana e programa de uso racional de antimicrobianos em serviços de saúde. Módulo I: Antimicrobianos -bases teóricas e uso clínico. 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm. Acesso em: 20 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.616, de 13 de maio de 1998. Expede na forma de anexos as diretrizes e normas para a prevenção e controle das infecções hospitalares. Diário Oficial da União, Brasília, p.133, 13 maio 1998. Seção 1, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Organização e Desenvolvimento de Serviços de Saúde. Programa de Controle de Infecção Hospitalar. Lavar as mãos: informações para profissionais de saúde. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília, DF: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1989.

CARNEIRO, M.; FERRAZ, T.; BUENO, M.; KOCH, B. E.; FORESTI, C.; LENA, V. F.; LAZAROTO, D. M. O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 57, n. 4, p. 421-424, 2011.

COSTA, A. L. P. da; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. Estação Científica (UNIFAP), v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

ESPINEL-INGROFF A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. J Clin Microbiol. 1998;36(10):2950-6.

FARIA, T. V de; PESSALACIA, J. D. R.; SILVA, E. S. da. Fatores de risco no uso de antimicrobianos em uma instituição hospitalar: reflexões bioéticas. Acta bioethica, v. 22, n. 2, p. 321-329, 2016.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. D. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Química Nova, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

INTERVENÇÃO e medidas de prevenção e controle da resistência microbiana. ANVISA. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo5/uso3.htm> Acesso em 08 de jan. de 2019.

LEVY HARA G. Estrategias para el uso racional de antibióticos y antimicrobianos. Ejes de la Política Institucional. Disponível em: <http://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=860:dr-gabriel-levy-hara-estrategias-uso-racional-antibioticos-antimicrobianos-&Itemid=21310347/12> acessado em 05 de fev. de 2019.

LIU C, BAYER A, COSGROVE SE, DAUM RS, FRIDKIN SK, GORWITZ RJ, ET AL. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis. 2011;52(3):285-92.

LUEPKE, K. H.; SUDA, K. J.; BOUCHER, H.; RUSSO, R. L.; BONNEY, M. W.; HUNT, T. D.; MOHR III, J. F. Past, present, and future of antibacterial economics: increasing bacterial resistance, limited antibiotic pipeline, and societal implications.

Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, v. 37, n. 1, p. 71-84, 2017.

MORAES, G. M. D. et al. Infecção ou colonização por micro-organismos resistentes: identificação de preditores. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 26, n. 2, p. 185-191, 2013.
NASCIMENTO, M. C. D. Medicamentos, comunicação e cultura. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 10, supl., p. 179-193, 2005.

ONZI OS, HOFFMAN SP, CARMARGO AL. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2011, 2(2):20-25.

PAPPA-WALLACE PM, ENDIMANI A, TARACILA MA, BONOMO RA. Carbapenems: Past, Present and Future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov; 55(11): 4943–4960.

PHILMON C, SMITH T, WILLIAMSON S, GOODMAN E. Controlling Use of Antimicrobials in a Community Teaching Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:239-244.

RICE, L. B. The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Current opinion in microbiology*, v. 12, n. 5, p. 476-481, 2009.

SADER H.S., MENDES C.M.F., MONTELLI A., SAMPAIO J., SEGURA A.J.A., KESSELRING, L. COSTA G.L.F, RIBEIRO, E J.E.F..MAMIZUKA. MIMIÇA, I. Atividade antimicrobiana in vitro da cefpiroma em comparação com outros beta-lactâmicos de amplo espectro contra 804 amostras clínicas de nove hospitais brasileiros. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo , v. 44, n. 4, p. 283-288, Dec. 1998. <https://doi.org/10.1590/S0104-42301998000400006>.

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Research International*, v. 2016, p. 2475067, 2016.

SANTO ARE, MOREIRA RC, MATSUMOTO LS, FURTADO E DA L, HIRAI CQ. Perfil de microrganismos isolados de pacientes internados em um hospital do Paraná. *Cogitare enferm*. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5380/ce.v25i0.71077>> acesso em 05 de jan. de 2019.

SANTOS RP, NAGEL F, GASTAL SL, ET. AL. Política de antimicrobianos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – 2010, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. *Rev. HCPA*, 2010; 30(1):13-21.

SANTOS, E. F. dos et al. Effectiveness of the actions of antimicrobial's control in the intensive care unit. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 7, n. 5, p. 290-296, 2003.

SANTOS, N. D. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto -Enfermagem*, v. 13, n. spe, p. 64-70, 2004.

SCHECHTER M, MARANGONI, DV. Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. 2a ed., 1998; Cap. 15, 425-45.

SILVA, E. R. M. Análise do perfil das prescrições de antimicrobianos na clínica médica de um hospital público do Pará. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. São Paulo, v. 3, n. 2, p. 15-19, 2012.

VANCOMYCIN Dosing Guidelines 2020 Stanford. Disponível em: <<http://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/dosing/2020>> Acesso em: 07 de jan. de 2019.

World Health Organization (OMS). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics; 2017:1-7.

World Health Organization. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2001.