



Uso de antimicrobianos em um centro de terapia intensiva adulto de um hospital universitário de Manaus, Amazonas

Taís Regina da Silva Rocha¹, Nairze Saldanha Santos da Silva², Mírian Brasil Magalhães de Oliveira³, Rose Mary Corrêa Santos⁴, Clarice de Carvalho Veloso Moura⁵, Tanise Vendruscolo Dalmolin*⁶

Resumo

Objetivo: Avaliar o uso de antimicrobianos em pacientes internados no CTI em um hospital público do Amazonas. **Métodos:** Estudo retrospectivo, durante o período de novembro/2019 a março/2020, onde foram avaliadas as variáveis sexo, idade, tempo de internação no CTI, desfecho clínico e informações sobre o tratamento com antimicrobianos e dados microbiológicos. **Resultados:** A maioria dos pacientes eram do sexo feminino, com idade média de 56,7 anos e tiveram óbito como desfecho clínico. O antimicrobiano mais prescrito foi a associação Piperacilina/Tazobactam. Foram encontradas 6 interações medicamentosas relevantes e 2 incompatibilidades em Y, além da realização de 9 intervenções farmacêuticas. A amostra clínica mais frequente foi sangue e o agente etiológico foi *Klebsiella pneumoniae*. Quatro micro-organismos apresentaram mecanismos de resistência (ESBL e AmpC). **Conclusão:** O conhecimento do perfil dos pacientes e da epidemiologia local é de suma importância para a criação de medidas preventivas de controle e educativas sobre o uso dos antimicrobianos.

Palavras-chave: Antimicrobianos, Controle de Infecções, Resistência à Antibióticos, Unidades de Terapia Intensiva.

Use of antimicrobials in an adult intensive care unit at a university hospital in Manaus, Amazonas. Objective:

Evaluate the use of antimicrobials in patients admitted to the Intensive Care Unit of a public hospital from Manaus, Amazonas. **Methods:** Retrospective study, during November/19 to March/20, which evaluated the sex, age, ICU length of stay, clinical outcome and antimicrobials treatment and microbiological data. Mean age was 56.7 years, female majority and most patient were death as a clinical outcome. **Results:** Piperacilina/Tazobactam was the antimicrobial most prevalent. Six relevant drug interactions and two incompatibilities of drugs administered as Y-site were found, beyond nine pharmaceutical interventions. The most frequent clinical sample was blood and etiological agent was *Klebsiella pneumoniae*. Four isolates had resistance mechanism (ESBL and AmpC). **Conclusion:** The knowledge of the profile of patients and local epidemiology are of extremely important for the creation of preventive control and educational measures on the use of antimicrobials.

Keywords: Antimicrobials, Infection Control, Antibiotic Resistance, Intensive Care Units.

¹ Farmacêutica Residente HUGV/UFAM/EBSERH, tais.regina.rocha@hotmail.com

² Farmacêutica Residente HUGV/UFAM/EBSERH, nairze05@gmail.com

³ Farmacêutica Preceptora HUGV/UFAM/EBSERH, mirian.oliveira@ebserh.gov.br

⁴ Farmacêutica HUGV/UFAM/EBSERH, rosemc912@hotmail.com

⁵ Professora, Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), UFAM, clariceveloso@ufam.edu.br

⁶ Professora, FCF, UFAM, *autor correspondente: tanise_vd@hotmail.com



1. Introdução

Centros de Terapias Intensivas (CTIs) são unidades de monitoramento contínuo de pacientes em estado grave com descompensação de um ou mais sistemas orgânicos, os quais demandam espaço físico específico, recursos humanos especializados e suporte altamente tecnológico (Rodrigues e Oliveira 2010; Chavaglia et al. 2011). As condições clínicas e internações prolongadas devido à gravidade dos pacientes internados em CTI os tornam mais suscetíveis ao desenvolvimento de infecções (Vogelaers et al. 2010). Além disso, o uso de esquemas terapêuticos de amplo espectro e doses mais elevadas tornam o CTI um dos setores hospitalares mais propícios ao desenvolvimento e disseminação de cepas microbianas resistentes aos antimicrobianos (Calcagnotto et al. 2011; Jharna et al. 2012).

A descoberta dos antimicrobianos para o tratamento de infecções bacterianas proporcionou um grande avanço na medicina reduzindo consideravelmente o número de mortes causadas por doenças infecciosas (Barbosa e Latini 2014). Porém, a resistência bacteriana pode ser considerada como uma das grandes ameaças contemporâneas à saúde com um amplo impacto nos resultados dos pacientes e nos custos de saúde (Tersigni et al. 2019). Segundo relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicado ao final do segundo semestre de 2022, aproximadamente 700 mil pessoas vêm à óbito todos os anos devido a infecções resistentes aos antibióticos (WHO 2022).

Taxas de morbimortalidade estão aumentadas quando ocorre tratamento ineficaz ou inadequado, sendo de extrema importância que a terapia antimicrobiana de pacientes em tratamentos intensivos seja continuamente avaliada e revisada, analisando possíveis interações medicamentosas presentes nas prescrições, bem como sejam realizadas intervenções para promoção da eficácia destes tratamentos (Silva et al. 2010). A intervenção farmacêutica é um ato planejado, documentado e realizado junto a equipe multidisciplinar, onde visa resolver ou prevenir problemas que interferem ou possam interferir na farmacoterapia, sendo parte integrante do processo de acompanhamento farmacoterapêutico (De Almeida et al. 2018).

Nesta perspectiva, o objetivo deste estudo foi avaliar o uso de antimicrobianos em pacientes internados no CTI em um hospital universitário de Manaus, Amazonas com a finalidade de contribuir na promoção do uso racional de antimicrobianos e otimização da terapia.

2. Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo realizado no CTI adulto do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV/UFAM), o qual recebe pacientes oriundos da Clínica Cirúrgica, Clínica Médica, Clínica Ortopédica, Clínica Neurológica e do Centro Cirúrgico. Foram incluídos no estudo pacientes internados no CTI durante o período de novembro/2019 a março/2020 e que fizeram uso de pelo menos um antimicrobiano para fins de tratamento. Pacientes que utilizaram antimicrobianos com a finalidade de profilaxia cirúrgica estendida foram excluídos do estudo.

Os dados foram coletados a partir dos prontuários eletrônicos dos pacientes e da planilha Excel® alimentada pelo Serviço de Farmácia do CTI. As variáveis coletadas de cada paciente foram sexo, idade, tempo de internação no CTI, desfecho clínico no CTI (alta ou óbito) e tratamento com antimicrobianos (indicação terapêutica, via de administração, tempo de tratamento, interação medicamentosa e intervenções). Além disso, foram coletados dados microbiológicos, como amostra clínica, agente etiológico e mecanismo de resistência. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGV/UFAM sob o número CAAE: 30662220.3.0000.5020.

Os dados foram armazenados em planilha Excel e analisados através do Software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS, versão 21.0, utilizando a estatística descritiva. Os dados quantitativos foram descritos através de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, segundo sua simetria ou não. As variáveis categóricas foram apresentadas através de valores absolutos e relativos.

Para analisar as possíveis interações entre os antimicrobianos e outros medicamentos utilizados pelo paciente foi utilizada a base de dados Micromedex Healthcare Series® que classifica as interações em: Contraindicada, Maior, Moderada, Menor e Incompatibilidade em Y (Micromedex 2021). Para este estudo foram consideradas apenas as interações medicamentosas classificadas como “Incompatibilidade em Y” (reações físico-químicas que ocorrem *in vitro* entre dois ou mais fármacos, quando as soluções são combinadas na mesma seringa, equipo ou frasco) e “Maior” (interação pode ser fatal e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves).

3. Resultados

Durante o período de estudo foram avaliados 27 pacientes, os quais apresentaram média de idade de $56,7 \pm 15,7$ anos (intervalo de 20 a 77 anos), sendo, uma discreta maioria, do sexo feminino (51,9%). O tempo de internação no CTI apresentou mediana de 9 dias e a maioria dos pacientes tiveram óbito como desfecho clínico (55,6%). A indicação terapêutica do antimicrobiano para o tratamento inicial foi bastante variável, sendo que a maioria não foi informada (29,6%), seguido de pneumonia hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica com 11,1%, respectivamente (Tabela 1).

1. Perfil dos pacientes que utilizaram antimicrobianos no CTI de um Hospital Público de Manaus no período de novembro de 2019 a março de 2020 (N=27).

| Informações | |
|---|----------------|
| Idade em anos (média±DP) | 56,7±15,7 |
| Gênero | N (%) |
| Feminino | 14 (51,9) |
| Masculino | 13 (48,1) |
| Indicação terapêutica do antimicrobiano | N (%) |
| Não informada (outras) | 8 (29,6) |
| Pneumonia associada à ventilação mecânica | 3 (11,1) |
| Pneumonia hospitalar | 3 (11,1) |
| Sepse de foco pulmonar | 2 (7,4) |
| Artrite bacteriana | 1 (3,7) |
| Choque hemodinâmico | 1 (3,7) |
| Choque séptico secundário à pneumonia associada à ventilação mecânica | 1 (3,7) |
| Cirrose hepática | 1 (3,7) |
| Infecção cutânea micobacteriana | 1 (3,7) |
| Infecção nosocomial | 1 (3,7) |
| Infecção urinária | 1 (3,7) |
| Infiltrado em base pulmonar | 1 (3,7) |
| Meningite bacteriana | 1 (3,7) |
| Pielonefrite | 1 (3,7) |
| Sepse de foco abdominal | 1 (3,7) |
| Tempo de internação em dias (mediana e intervalo interquartil) | 9,0 (5,0-15,0) |
| Desfecho | N (%) |
| Alta | 12 (44,4) |
| Óbito | 15 (55,6) |

Legenda: DP: desvio padrão



No total foram realizados 57 tratamentos com antimicrobianos, sendo que a maioria dos pacientes recebeu 2 tratamentos (40,8%), seguido de 3 tratamentos (29,6%), 1 tratamento (25,9%) e 4 tratamentos (3,7%), utilizados de maneira isolada ou concomitantemente. O antimicrobiano mais utilizado foi a associação Piperaciclina/Tazobactam (24,6%) e a via de administração mais frequente foi endovenosa (96,5%). A mediana do tempo de tratamento foi de 7 dias, conforme descritos na Tabela 2.

.. Descrição dos tratamentos com antimicrobianos utilizados em pacientes internados TI adulto de um Hospital Público de Manaus (AM), no período de novembro de 2019 a março de 2020 (N=57).

| Informações | |
|---|--------------|
| Antimicrobianos | N (%) |
| Anfotericina B | 1 (1,8) |
| Cefepime | 5 (8,8) |
| Ceftriaxona | 3 (5,3) |
| Ciprofloxacino | 4 (7,0) |
| Clindamicina | 5 (8,8) |
| Gentamicina | 1 (1,8) |
| Meropenem | 11 (19,3) |
| Metronidazol | 6 (10,5) |
| Norfloxacino | 1 (1,8) |
| Piperaciclina/Tazobactam | 14 (24,6) |
| Vancomicina | 6 (10,5) |
| Via de administração | N (%) |
| Endovenosa | 55 (96,5) |
| Oral | 1 (1,8) |
| Via sonda | 1 (1,8) |
| Tempo de tratamento em dias (mediana e intervalo interquartil) | 7 (3-8,5) |

Durante a avaliação do uso destes antimicrobianos foram identificadas 6 interações medicamentosas "Majores" (1 com Norfloxacino + Ondansetrona; 4 com Metronidazol + Ondansetrona; 1 com Ciprofloxacino + Ondansetrona) e 2 Incompatibilidades em Y (Ceftriaxona + Gliconato de cálcio e Ceftriaxona + Ringer Lactato).

Foram realizadas 9 intervenções farmacêuticas, sendo 7 delas relacionadas ao aprazamento dos horários de administração dos medicamentos, 1 relacionada à posologia e 1 com correção de diluente (Tabela 3).

Para pesquisa e identificação de patógenos causadores das infecções foram realizadas 43 análises microbiológicas, sendo que 7 pacientes tiveram uma solicitação de pesquisa de micro-organismos; 12 pacientes tiveram duas solicitações; 4 pacientes tiveram três solicitações e 4 pacientes não tiveram exames solicitados. A amostra clínica mais frequente coletada foi sangue (44,2%), seguido de secreção traqueal (27,9%), urina (25,6%) e secreção sinovial (2,3%).

Dentre as 43 análises, 41,9% não houve crescimento de patógenos e 11,6% foi composta de material contaminado. O micro-organismo mais isolado foi *Klebsiella pneumoniae* com 9,3% (Figura 1).

Tabela 3. Intervenções farmacêuticas realizadas durante os tratamentos com antimicrobianos em pacientes internados em um CTI adulto de um Hospital Público de Manaus (AM), no período de novembro de 2019 a março de 2020 (N=9)

| Tipo de Intervenção Farmacêutica | Descrição |
|----------------------------------|--|
| Aprazamento | Intercalar os horários de administração Norfloxacin e Ondansetrona (n: 1) |
| | Intercalar os horários de administração de Metronidazol e Ondansetrona (n: 4) |
| | Intercalar os horários de administração de Ciprofloxacino e Ondansetrona (n: 1) |
| | Intercalar os horários de administração de Ceftriaxona e Gliconato (n: 1) |
| Alteração Posologia | Clindamicina de 12/12h para 8/8h (n: 1) |
| Correção de Diluente | Substituição de ringer lactato, incompatível com Ceftriaxona, por solução fisiológica (n: 1) |

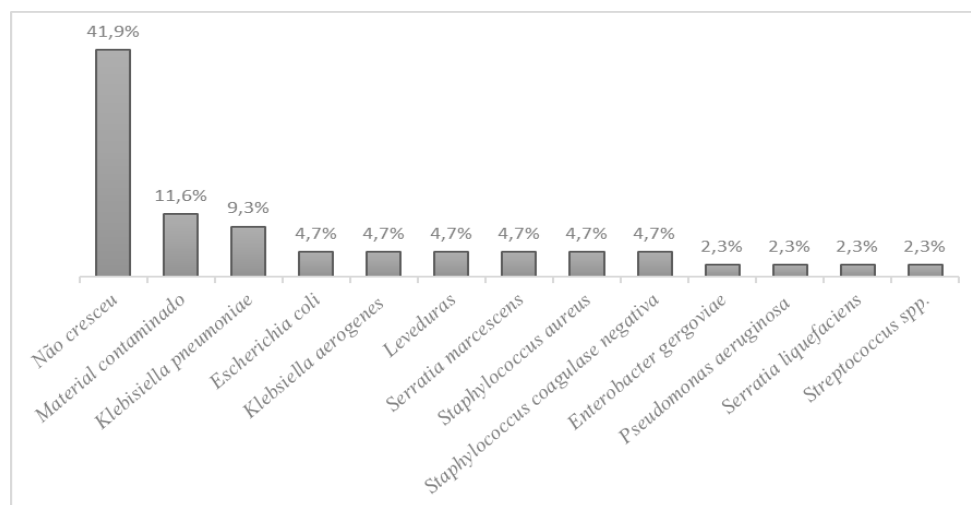


Figura 1. Frequência relativa dos agentes etiológicos isolados em pacientes do CTI de um Hospital Público de Manaus (AM), no período de novembro de 2019 a março de 2020 (N=43).

Quatro micro-organismos apresentaram mecanismos de resistência pesquisados no laboratório de microbiologia: 2 AmpC (1 *Pseudomonas aeruginosa* e 1 *Enterobacter gergoviae*) e 2 β -lactamases de espectro estendido - ESBL (1 *Klebsiella aerogenes* e 1 *K. pneumoniae*).

4. Discussão

Os pacientes admitidos no CTI que utilizavam antimicrobianos apresentaram uma média de idade de 56,7 anos. Este dado pode estar relacionado ao fato de que pacientes com essa faixa etária geralmente possuem alguma comorbidade pré-existente e tem a imunidade mais suscetível a infecções, necessitando assim de um atendimento especializado e contínuo em um CTI (Jharna et al. 2012).



Estudo realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital público de Ribeirão Preto-SP apontou que 54,9% dos pacientes eram do sexo masculino (Lima et al. 2007). Em nosso estudo uma discreta maioria dos pacientes era do sexo feminino (51,9%).

O tempo de internação dos pacientes teve uma mediana de 9 dias e o óbito foi o principal desfecho clínico encontrado. Resultados similares foram encontrados no trabalho de Silva e colaboradores (2011) onde o tempo de permanência na UTI foi de $8,90 \pm 10,90$ dias e o desfecho clínico óbito foi semelhante ao trabalho que avaliou os pacientes de uma UTI adulto do interior de Santa Catarina (Kock et al. 2017).

A maior das indicações terapêuticas do uso de antimicrobianos para o tratamento inicial dos pacientes foi classificada como "não informada (outras)", uma vez que não foram encontradas estas informações nos prontuários desses pacientes. O uso não direcionado destes antimicrobianos pode estar relacionado a dificuldade de identificação do agente etiológico nos pacientes, visto que das 43 análises microbiológicas solicitadas durante a pesquisa, 11,6% o material estava contaminado e 41,9% não houve crescimento de micro-organismos, impossibilitando assim a sua identificação, condicionando o uso empírico de determinados antimicrobianos. A segunda e terceira indicações terapêuticas do uso de antimicrobianos mais prevalentes foram pneumonia hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica, com 11,1%.

Em nosso estudo, o antimicrobiano mais utilizado foi a associação Piperacilina/Tazobactam (24,6%), seguido de Meropenem (19,3%). Estudo que avaliou o uso de antimicrobianos em 28 pacientes internados no CTI de um hospital público de Recife-PE, observou que o antimicrobiano mais utilizado no tratamento inicial foi Piperacilina/Tazobactam (19,4%) (Tavares et al., 2015). A associação Piperacilina/Tazobactam apresenta excelente nível de segurança e tolerabilidade, além de ser importante no tratamento de infecções polimicrobianas moderadas a graves, devido ao seu amplo espectro (Gin et al 2007).

Neste estudo a via de administração mais frequente foi endovenosa (96,5%), semelhante ao resultado encontrado por Alvim e colaboradores (2015) ao avaliar interações medicamentosas em uma UTI de Juiz de Fora-MG.

No presente estudo foi possível observar que todas interações medicamentosas de gravidade maior identificadas entre os antimicrobianos foram associadas ao antiemético ondansetrona, os quais quando utilizados simultaneamente aumentam o risco do efeito de cardiotoxicidade. A conduta farmacêutica para essas interações foi o aprazamento em horários diferentes da ondansetrona com os antimicrobianos mencionados. Um estudo realizado por Silva e colaboradores (2020) em uma UTI de um hospital universitário da Paraíba identificou 113 interações de gravidade maior, sendo 15,2% referente à ciprofloxacino e ondansetrona e 7,1% entre norfloxacino e ondansetrona. Nessas interações, os antimicrobianos citados, em uso concomitante com a ondansetrona, podem resultar em um risco aumentado do prolongamento de intervalo QT cardíaco (Micromedex 2021). Tal ocorrência pode promover taquicardia ventricular, arritmias ventriculares e outro tipo de arritmia ventricular, associada com uma severa redução do débito cardíaco, podendo levar à fibrilação ventricular chegando a levar o indivíduo à morte (Marchete et al. 2010).

Quanto à incompatibilidade em Y entre Ceftriaxona e Gliconato de Cálcio, a conduta farmacêutica realizada foi o aprazamento dos dois medicamentos em horários diferentes, para evitar reações físico-química e formação de precipitados.

Outra intervenção farmacêutica realizada durante o estudo foi o ajuste de posologia de clindamicina de 12/12h para 8/8h, visto que o tratamento para artrite



séptica deve ter uma dosagem mínima de 1800 mg/dia (600mg 3x ao dia), portanto durante o aprazamento realizado pelos farmacêuticos foi discutido com o prescritor e alterado para administração a cada 8h (Micromedex 2021). O desconhecimento da importância do cumprimento dos horários para a eficácia dos medicamentos e a desatenção ao selecionar horários pré-programados na prescrição eletrônica estão entre os principais fatores para os potenciais erros de posologia dos antimicrobianos prescritos.

A intervenção farmacêutica de mudança de diluente foi realizada visto que a reconstituição de Ceftriaxona estava prescrita para ser realizada com ringer lactato, o qual contém cálcio e pode ocorrer a formação de precipitados ocorrendo incompatibilidade em Y, sendo substituído por solução fisiológica (Micromedex 2021). Estudo que avaliou erros de prescrição em uma UTI neonatal, foi observado que os antimicrobianos foram os medicamentos mais relacionados a inadequações nas prescrições e que, além da posologia inadequada, os erros atribuídos ao uso de diluentes também foi tratado como um importante problema (Nunes et al. 2017).

A amostra clínica mais frequente coletada neste estudo foi sangue (44,2%), o qual assemelha-se ao encontrado em análises microbiológicas de 2168 pacientes em uma UTI adulto em um hospital terciário de Minas Gerais (Sabino et al. 2018).

Vinte micro-organismos foram identificados como agentes etiológicos nas amostras clínicas, com predomínio de bactérias Gram-negativas (13 isolados - 65%), corroborando com estudo realizado em uma UTI adulto de Recife-PE, onde das 26 bactérias identificadas, 76,3% eram Gram-negativas (Tavares et al. 2015). Das 43 amostras clínicas analisadas, o agente etiológico mais frequente foi *K. pneumoniae* com 9,4%, sendo considerado um micro-organismo muito encontrado em CTI's. Lima e colaboradores (2007) observaram que 9,3% dos micro-organismos isolados em pacientes internados em uma UTI de Ribeirão Preto-SP eram *K. pneumoniae*. Estudo realizado em uma UTI Adulto do Paraná, dos 289 casos de infecções hospitalares, 7,3% correspondia à *K. pneumoniae* (Da Silva e Velasquez 2017).

Durante o estudo foram identificados 4 micro-organismos com mecanismos de resistência ESBL e AmpC. A produção de ESBL é um importante mecanismo de resistência em enterobactérias, as quais são capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, minimizando as opções terapêuticas. As principais espécies produtoras de ESBL, dentre as enterobactérias, são *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp., *Providencia* sp. e *Enterobacter* spp. (Boccia et al. 2001). Neste estudo a produção de ESBL foi identificado em *K. pneumoniae* e *K. aerogenes*. A terapia de infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBL é geralmente difícil e oferece um substancial desafio à terapia antimicrobiana, por isso a importância de identificá-los antes de iniciar uma antibioticoterapia (Lago et al. 2010).

O outro mecanismo de resistência encontrado nos isolados analisados foi AmpC, o qual foi detectado em *P. aeruginosa* e *E. gergoviae*. AmpC são enzimas beta-lactamases (cefalosporinases) clinicamente importantes relacionadas com resistência a maioria das penicilinas, cefamicinas e cefalosporinas de 1ª e 2ª geração. Além disso, em algumas espécies bacterianas, como *Enterobacter* sp., as enzimas AmpC são induzíveis, conferindo resistência as cefalosporinas de amplo espectro (Jacoby 2009).



5. Conclusão

O estudo demonstrou a importância do farmacêutico clínico em realizar o acompanhamento da farmacoterapia dos antimicrobianos a fim de reduzir erros de prescrição, identificar interações medicamentosas e de interagir com a equipe multiprofissional objetivando a otimização da farmacoterapia. Além disso, o conhecimento do perfil dos pacientes e epidemiologia local é de suma importância para a criação de medidas preventivas de controle e educativas sobre o uso dos antimicrobianos.

Agradecimentos

Os autores agradecem a toda a equipe do CTI do Hospital Universitário Getúlio Vargas/UFAM.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

- Alvim M, Silva M, Ayres A, Leite G, Cristina I, Silvério S. Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2015; 27(4): 353-359.
- Barbosa LA, Latini RO. Resistência bacteriana decorrente do uso abusivo de antibióticos: informações relevantes para elaboração de programas educativos voltados para profissionais da saúde e para a comunidade. **Acervo da Iniciação Científica**. 2014; 1: 1-11.
- Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotizing enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. **Eur J Pediatr**. 2001; 60: 385-391.
- Calcagnotto L, Nespolo CR, Stedile NLR. Resistência antimicrobiana em microrganismos isolados do trato respiratório de pacientes internados em unidade de terapia intensiva. **Arq Catarin Med**. 2011; 40(3): 77-83.
- Chavaglia SRR, Borges CM, Amaral EMS do, Iwamoto HH, Ohl RIB. Ambiente do Centro de Terapia Intensiva e o trabalho da equipe de enfermagem. **Rev Gaúcha Enferm**. 2011; 32(4): 654-661.
- Da Silva ACP, Velasquez PAG. Perfil de resistência de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de pacientes da unidade de terapia intensiva de um hospital no sudoeste do Paraná. **Disciplinarum Scientia Saúde**. 2017; 18(2): 259-270.
- De Almeida USD, Soeiro CLS, Resque RL, Gomes MRF, Costa Érika RG, Fujishima MAT, do Nascimento AA, Ferreira JV, Dantas D de S. Interações medicamentosas e consequentes intervenções farmacêuticas na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital privado em Macapá, Amapá. **Vigil Sanit Debate**. 2018; 6(2): 29-37.
- Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination. **Expert Rev Anti Infect Ther**. 2007; 5 (3): 365-383.
- Jharna MN, Srinivas AD, Buddhapriya D, Parija S. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. **Indian J Med Res**. 2012; 136(5): 842-849.



Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. **Clin Microbiol Rev.** 2009; 22(1): 161-82.

Kock KS, Rosa BC, Martignago NN, Maurici R. Pneumonia associada à Ventilação Mecânica (PAVM): incidência e desfecho clínico em uma unidade de terapia intensiva no Sul de Santa Catarina. **Arq Catarin Med.** 2017; 46(1): 02-11.

Lago A, Fuentefria SR, Fuentefria DB. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2010; 43(4): 430-434.

Lima ME, Andrade D, Haas, VJ. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de unidade de terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva.** 2007; 19(3): 342-347.

Marchete AGG, Martins BA, Corti GS, Beijamini V. Análise das prescrições de antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital do Norte do Espírito Santo. **Rev Bras Farm.** 2010; 91(4): 176-182.

Micromedex® Healthcare Series [Internet]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare; 2021. Available from: <www.micromedexsolutions.com>.

Nunes BM, Xavier TC, Martins RR. Problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal. **Rev Bras Ter Intensiva.** 2017; 29(3): 331-336.

Rodrigues MCS, Oliveira LC. Erros na administração de antibióticos em unidade de terapia intensiva de hospital de ensino. **Rev Eletr Enf.** 2010; 12(3): 511-519.

Sabino SS, Lima CA, Machado LG, Campos PA, Fontes AMS, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. Infections and antimicrobial resistance in an adult intensive care unit in a Brazilian hospital and the influence of drug resistance on the thirty-day mortality among patients with bloodstream infections. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2020; 53: 1-4.

Silva NMO, Carvalho RP, Bernardes ACA, P. Moriel, P.G, Mazzola,C.C, Franchini. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** 2010; 31(2): 171-176.

Silva RCL, Cunha JJSA, Moreira CLS. Eventos adversos em cuidados intensivos: o que conhecem os enfermeiros. **Rev Pesq Cuid Fundam Online.** 2011; 3(2): 1848-1855.

Tavares CA, Veras MCB, Silva ACR, Araújo SES, Lima MFS. Avaliação da prescrição de antimicrobianos para infecção relacionada à assistência à saúde em um Hospital Escola de Recife - PE. **Rev Epidemiol Control Infect.** 2015; 5(3): 123-30.

Tersigni C, Venturini E, Montagnani C, Chiappini E, Martino M, Galli L. Antimicrobial stewardship in children: more shadows than lights? **Expert Rev Anti Infect Ther.** 2019; 17(11): 871-876.

Vogelaers D, Bels DD, Forêt F, Cran S, Gilbert E, Schoonheydt K, Blot S. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates a multicentre, observational survey in critically ill patients. **Int J Antimicrob Agents.** 2010; 35(4): 375-381.

World Health Organization (WHO). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. Global report. Acesso em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>.