

Impacto financiero de la terapia con antibióticos en la resistencia a múltiples fármacos bacterianos en un hospital de emergencia en Pernambuco, Brasil

Financial impact of antibiotic therapy face to bacterial multiresistance in emergency hospital in Pernambuco, Brazil

Gabriel Romero Melo do Rêgo Barros¹, Cícero Erison dos Santos Espíndola Melo¹, Maria Izabelle Santos de Oliveira¹, Josefa Elaine Silva Germinio², Rosiel José dos Santos¹, Sibebe Ribeiro de Oliveira¹

¹ Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita), Caruaru, Pernambuco.

² Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Tecnologia e Geociências da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.115337>

Artículo original Original Article

Correspondencia Correspondence

Gabriel Romero Melo do Rêgo Barros
gabriel_mrb@hotmail.com

Financiación Fundings

Sin financiación

Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Agradecimientos Acknowledgements

Al Centro Universitario Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), por el apoyo e incentivo a la investigación y al Hospital Regional de Agreste de Pernambuco por poner a disposición los datos.

Received: 28.11.2019
Accepted: 21.03.2020

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este artículo fue analizar los costos financieros de la terapia con antibióticos contra la resistencia bacteriana en un hospital público de alta complejidad en Agreste Pernambucano.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal a partir de los datos recopilados de los registros de la Comisión de Control de Infecciones Hospitalarias (CCIH), la Farmacia y el Centro de Suministros Farmacéuticos (CAF) del hospital investigado. Esto se obtuvo a través de un instrumento de recolección estructurado, con datos correspondientes al período de enero a diciembre de 2016.

Resultados: Las principales muestras clínicas con presencia de resistencia a múltiples fármacos bacterianos fueron sangre, orina y secreción traqueal, con mayor prevalencia de las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus* (23,08%), *Staphylococcus coagulasa negativo* (26,15%), *Citrobacter sp.* (19,23%), *Enterobacter sp.* (10,77%) y *Pseudomonas sp.* (7,69%). En vista de la resistencia a múltiples fármacos presentada, los antibióticos más utilizados para el tratamiento fueron: vancomicina (21,7%), piperacilina con tazobactam (24,55%), ampicilina con sulbactam (10,4%), cefepima (18,43%) y meropenem (58,5%). La presencia de bacterias resistentes fue la causa del aumento de los costos en el tratamiento de los pacientes. Los valores en este estudio con terapia con antibióticos generaron un costo de R\$ 83.298,83 en 2016, con el 49% de las muertes hospitalarias.

Conclusión: La prevención, a través de políticas relacionadas con el control racional y el uso de antimicrobianos, es fundamental en la lucha contra las infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes.

Palabras clave: Bacterias; Resistencia a los medicamentos microbianos; Costos hospitalarios.

ABSTRACT

Introduction: The objective of this article was to analyze the financial costs of antibiotic therapy against bacterial resistance in a public hospital of high complexity located in the Agreste region of Pernambuco.

Method: It was performed a descriptive, retrospective and cross-sectional study based on data collected from Hospital Infection Control Commission (CCIH) and the Pharmaceutical Supply Center (CAF) of the investigated hospital. It was obtained by a structured instrument of data collection and the period analysed was from January to December 2016.

Results: The main clinical samples with presence of bacterial multiresistance were blood, urine and tracheal secretion, with a higher prevalence of the following bacteria: *Staphylococcus aureus* (23,08%), *Coagulase-negative Staphylococcus* (26,15%), *Citrobacter sp.* (19,23%), *Enterobacter sp.* (10,77%) and *Pseudomonas sp.* (7,69%). Faced to the multiresistance presented, the most common antibiotics used in the treatment were: vancomycin (21,7%), piperacillin-tazobactam (24,55%), ampicillin-sulbactam (10,4%), cefepime (18,43%) and meropenem (58,5%). The presence of resistant bacteria was a cause of increased costs in the treatment of patients. According to this study, the antibiotic therapy listed above generated a cost of R\$ 83.298,83 and 49% of hospital death in 2016.

Conclusion: The prevention, through of policies related to the control and rational use of antimicrobials, is fundamental in the fight against hospital infections caused by multiresistant bacteria.

Keywords: Bacteria; Drug Resistance Microbial; Hospital Costs.

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es un evento natural que ocurre a través del desarrollo de una estrategia de defensa intrínseca que inactiva el mecanismo de acción de algunos antimicrobianos utilizados para tratar infecciones/colonizaciones.

⁽¹⁾ La relación entre el uso indiscriminado de antibióticos y el aumento de la resistencia bacteriana se ha confirmado sistemáticamente con la liberación de las diversas clases farmacológicas de agentes antimicrobianos, donde las tasas de resistencia son altas en los medicamentos de alto consumo^(2,3). El uso de estos sin la debida planificación contribuye a la aparición de microorganismos resistentes, y esta mala conducta puede estar relacionada con varios factores, como la duda en el diagnóstico entre infecciones bacterianas e infecciones virales, ausencia de programas racionales de uso de antibióticos, errores en la prescripción de agentes antimicrobianos para su correcta administración en términos de cambios frecuentes de antibióticos, selección inadecuada, dosis, dosis y tiempo de tratamiento⁽⁴⁾, entre otros, que pueden interferir con la seguridad del paciente y el desarrollo de fármacos resistentes a múltiples fármacos⁽⁵⁾.

En todo el mundo, el uso intensivo de la terapia con antibióticos ha ejercido y ejerce una presión selectiva creciente en el medio ambiente, acelerando el desarrollo de formas de adaptación y resistencia a los antibióticos principales, que se transmiten vertical y horizontalmente⁽⁵⁾. En general, la evolución de los aislamientos resistentes no ha sido acompañada por el desarrollo de nuevos medicamentos por parte de la industria farmacéutica, creando grandes brechas en la lucha contra estos microorganismos. La aparición de limitaciones en la investigación con nuevos compuestos antimicrobianos, así como el avance en el desarrollo de mecanismos de defensa por parte de estas bacterias, hace que la situación de resistencia bacteriana sea un problema importante de salud pública, dado que potencia el problema de la infección nosocomial (IN), que se considera una infección adquirida en el entorno hospitalario y se puede diagnosticar durante este período o después del alta hospitalaria^(1,6).

El hallazgo de bacterias multirresistentes se basa en datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio y puede estar relacionado con enfermedades graves o procedimientos invasivos y/o complicaciones^(1,7). La resistencia múltiple tiene un impacto directo en los aspectos de la duración de la estadía, la morbilidad y la mortalidad, la contaminación cruzada, el mayor uso de procedimientos de diagnóstico e

intervención terapéutica y el riesgo de reacciones adversas a los medicamentos^{1,7}, así como la reducción de las existencias. Haciendo que el tratamiento del paciente sea extremadamente difícil^(2,7).

La terapia con antibióticos utilizada para el tratamiento de IN incluye antimicrobianos de amplio espectro o que debido a la resistencias es necesario hacer combinaciones de antibióticos, lo que representa un aumento en los costos de la unidad de salud para combatir estas infecciones⁽⁸⁾, que corresponde al uso de dichos medicamentos al 5% de los valores hospitalizaciones.⁽⁹⁾

Por lo tanto, este estudio analizó el impacto financiero de la terapia con antibióticos en el tratamiento de la resistencia a múltiples fármacos bacterianos en un hospital de emergencia en Pernambuco, y trazó el perfil farmacoepidemiológico de las principales bacterias resistentes aisladas en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), alertando, entre otras cosas, sobre la continua importancia del uso racional de los antimicrobianos en el entorno hospitalario como una de las formas de controlar las infecciones resistentes a múltiples fármacos.

MÉTODOS

Este es un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal que involucra a pacientes diagnosticados con resistencia a múltiples fármacos bacterianos en un hospital público altamente complejo ubicado en Agreste Pernambucano. La encuesta se realizó entre febrero y junio de 2017.

La recopilación de datos se realizó a través de fuentes de información secundarias, mediante el uso de un instrumento, previamente estructurado y validado con profesionales en el área del referido hospital, lleno de datos encontrados en la Comisión de Control de Infecciones Hospitalarias (CCIH), en la Farmacia, y el Centro de Suministros Farmacéuticos (CAF), que contenía información sobre los antibióticos administrados y sus respectivos costos financieros. Las principales variables de estudio son las siguientes: género, edad, resultado clínico, pruebas de laboratorio realizadas y valores con respecto a la terapia con antibióticos.

Inicialmente, se recopilaron datos sobre los pacientes y sus respectivos exámenes de laboratorio a partir de la información ubicada en el CCIH. Luego, en el CAF, se recogieron los valores de los agentes antimicrobianos, y fue posible calcular el costo total anual de la terapia con antibióticos y su promedio con respecto al tratamiento individual realizado a pacientes con resistencia a múltiples fármacos bacterianos, y estos valores directos se refieren a los antibióticos administrados.

El estudio incluyó datos de pacientes de ambos sexos diagnosticados con resistencia a múltiples medicamentos bacterianos que comenzaron el tratamiento con antibióticos y presentaron, a través de un examen de laboratorio de cultivo microbiológico con antibiograma, la confirmación del agente etiológico causal y su perfil de resistencia. principales antimicrobianos para uso hospitalario.

Los casos confirmados de resistencia a múltiples fármacos bacterianos son aquellos pacientes que adquirieron bacterias grampositivas y fueron resistentes a los siguientes antibióticos: cefotaxima, clindamicina, eritromicina, oxacilina y vancomicina, así como el grupo de amikacina gramnegativa, cefataxima, cefepima, ceftazidima, ceftriaxina, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, imipenem, levofloxacina, meropenem y polimixina B.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, y la información se recopiló y clasificó en bases de datos en el software *Microsoft Office Excel® 2007*, por distribución absoluta y porcentual.

El estudio se realizó después de la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Centro Universitario Tabosa de Almeida (CEP-ASCES / UNITA), con el número de opinión 1.823.739, siguiendo las recomendaciones de la Resolución N° 466/12 del Consejo Nacional de Salud (CNS).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el período de recopilación de datos, un total de 90 casos de pacientes diagnosticados con resistencia a múltiples fármacos bacterianos por el CCIH del hospital en estudio. En cuanto a la edad, se establecieron grupos entre 16-30 años, que representan el 35,56% (32), 40-50 años representados por el 23,33% (21), 60 años o más correspondientes al 41,11% (37). Los estudios han demostrado que los ancianos son más susceptibles a desarrollar IN debido a la mayor ocurrencia de enfermedades crónicas y una vulnerabilidad marcada, lo que lleva a hospitalizaciones prolongadas y mayores costos de tratamiento^(7,9).

En una investigación realizada por Ferraz et al, que evaluó los factores asociados con las infecciones nosocomiales causadas por microorganismos multirresistentes en un hospital universitario en Campo Grande/MS, se encontró, con respecto a la edad de los involucrados, que la mayoría de los encuestados tenían 60 años. o mayores (42,73%), con una edad media de 54,27 ± 18,55 años, un hecho atribuido a las características de los pacientes tratados en los sectores estudiados, en su mayoría ancianos, con enfermedades crónicas o secuelas de estos.⁽⁷⁾

Como un estudio realizado por Izaías et al. en un grupo de ancianos, de los cuales 2.541 hospitalizaciones, 52% eran hombres y de ellos, 341 evolucionaron a infección hospitalaria y 55% representados por hombres, esta investigación visualizó una distribución de individuos hospitalizados de 68,89% (62) hombres y 31,11% (28) mujeres.⁽⁹⁾

Aún en Izaías et al. hubo una duración promedio de estadía de 24 días (desviación estándar de 18 días), con una diferencia significativa con pacientes de edad avanzada sin desarrollo de infección hospitalaria, con un promedio de 9 días de estadía. El aumento en la duración de la estadía representó un aumento en los costos de R\$ 17.946,30⁽⁹⁾

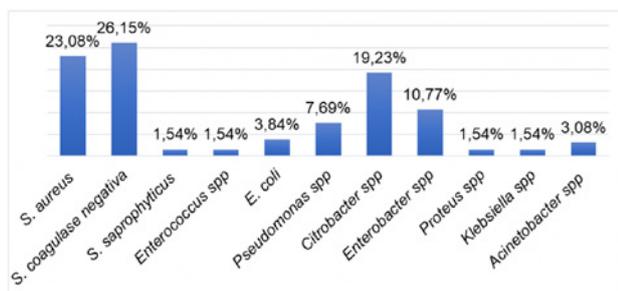
En un estudio realizado por Gomes et al, se observó que de los 63 pacientes diagnosticados con IN, el 52,4% eran mujeres, con una edad promedio de 54 (+/- 19 años) y una estadía promedio de 21 días (+/- 20 días), y el 98,4% de los pacientes tenían alguna comorbilidad, especialmente insuficiencia renal en el 34,9% de los casos⁽¹⁰⁾.

El presente estudio, con respecto al resultado de la hospitalización, mostró que el 51,11% (46) de los individuos fueron dados de alta del hospital y el 48,89% (44) fallecieron incluso usando los antibióticos apropiados, corroborando un estudio realizado en la ciudad de Recife/PE, en el Hospital das Clínicas de la Universidad Federal de Pernambuco (HC-UFPE), en las que falleció el 47,6% (30) de los pacientes con IN.⁽¹⁰⁾

En cuanto al perfil microbiológico de IN multirresistente (Gráfico 1), las bacterias Gram positivas fueron más prevalentes (52,31%), destacando *Staphylococcus coagulasa* negativo (26,15%) y *Staphylococcus aureus* (23,08%), corroborando un estudio realizado en el Valle del Río Pardo/RS, en un hospital universitario, en el que hubo una prevalencia de *Staphylococcus coagulasa* negativo (30%) y *Staphylococcus aureus* (13,3%)⁽¹¹⁾, así como Quintero et al. un hospital de cuarto nivel en el municipio de Rionegro-Antioquia/ Colombia, que mostró un predominio de *Staphylococcus aureus* (20,1%)⁽¹²⁾.

Los aislamientos resistentes más resistentes del grupo Gram negativo fueron *Citrobacter* spp (19,23%), *Enterobacter* spp (10,77%) y *Pseudomonas* spp (7,69%), correspondientes al 37,69% de resistencia a múltiples fármacos, a diferencia de los estudios evidenciaron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* como prevalentes del perfil nosocomial resistente investigado.^(12,13)

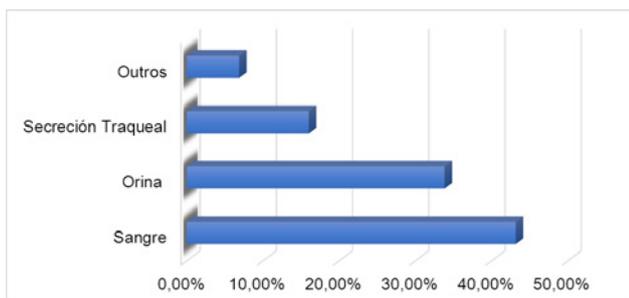
Gráfico 1. Prevalencia de bacterias multirresistentes en un hospital de emergencia en el interior de Pernambuco-PE



Fuente: datos de investigación

Los sitios de investigación donde hubo una mayor prevalencia de bacterias resistentes a múltiples fármacos fueron la sangre (43,14%), seguida de orina (33,82%), que representa el 76,96% de los cultivos resistentes a múltiples fármacos (Gráfico 2), divergiendo de la investigación que mostró que Las muestras clínicas más resistentes fueron secreción traqueal, orina y materiales de infecciones quirúrgicas.^(9,13)

Gráfico 2. Muestras clínicas con mayor prevalencia de resistencia a múltiples fármacos bacterianos

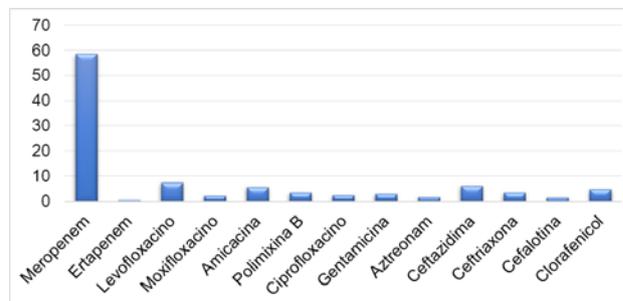


Fuente: datos de investigación

Con respecto a los medicamentos antimicrobianos más comúnmente utilizados para el tratamiento de bacterias Gram negativas resistentes en el hospital en estudio (Gráfico 3), destacamos los carbapenems, que muestran el antibiótico meropenem en el 58,5% de las administraciones realizadas contra IN por Gram negativo resistente a múltiples fármacos, así como en un estudio llevado a cabo en el Hospital Erasto Gaetner en Curitiba, Brasil, que analizó el perfil del uso sistémico de medicamentos antiinfecciosos en una unidad de oncología, y también destacó el meropenem como uno de los antibióticos más utilizados, lo que representa un costo total directo de la compra de antimicrobianos en 2010 correspondiente a R\$ 167.559,96⁽¹⁴⁾. El uso intenso de carbapenems a nivel hospitalario ha generado casos significativos de resistencia, como en una investigación realizada en una unidad de cuidados intensivos para adultos (UCI) en la Universidad Federal de Uberlândia/Hospital das Clínicas,

que mostró que *Pseudomonas aeruginosa* mostró resistencia a la resistencia. imipenem y meropenem en un 47,6% (20).¹⁵ En una encuesta realizada en hospitales chilenos en 2013, el imipenem se destacó como el más consumido entre los carbapenémicos⁽¹⁶⁾.

Gráfico 3. Perfil de antibióticos utilizados para tratar infecciones con bacterias Gram negativas resistentes a múltiples fármacos



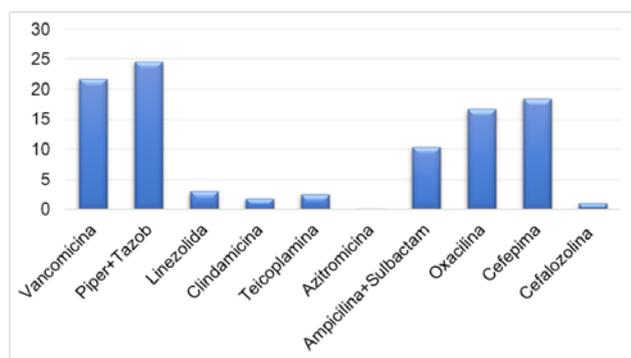
Fuente: datos de investigación

En un estudio realizado por Andrade et al, se descubrió que las bacterias que producen carbapenemasas, una enzima que hidroliza el anillo β-lactámico, tenían un tratamiento limitado debido a la falta de un régimen terapéutico efectivo, debido a la reducción del arsenal terapéutico. Más antibióticos.⁽¹⁷⁾ La resistencia carbapenémica ha sido identificada por muchos países como un problema de salud pública, con *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) como la enzima principal que conduce a la resistencia a los antibióticos utilizada para tratar las bacterias *Enterobacteriaceae*.⁽¹⁸⁾

El uso exacerbado de carbapenems y, en consecuencia, el aumento significativo de bacterias productoras de KPC, condujo a la reanudación del uso de colistina en todo el hospital, un antibiótico hasta ahora en desuso debido a su neurotoxicidad y nefrotoxicidad. A pesar de estas limitaciones, su uso ha sido rescatado debido a la falta de opciones para tratamientos bacterianos resistentes a múltiples fármacos, sin embargo, el avance de varios mecanismos de resistencia bacteriana ha llevado al desarrollo de mecanismos de resistencia a la colistina.⁽¹⁹⁾

En este estudio, con respecto a los antibióticos utilizados en la terapia de bacterias Gram positivas resistentes a múltiples fármacos, destacan la piperacilina con tazobactam (24,55%), vancomicina (21,7%), cefepima (18,43%), oxacilina (16,69%) y ampicilina con sulbactam (10,4%) (Gráfico 4). Un estudio realizado en un hospital universitario vinculado al Sistema Único de Salud en Bahía, ubicado en la ciudad de Jequié, encontró que los antimicrobianos restringidos más comúnmente utilizados fueron piperacilina con tazobactam y cefepima, respectivamente, correspondientes al 32% (22) y 28% (20).⁽²⁰⁾

Gráfico 4. Perfil de la terapia con antibióticos utilizada en infecciones hospitalarias por bacterias Gram positivas resistentes a múltiples fármacos

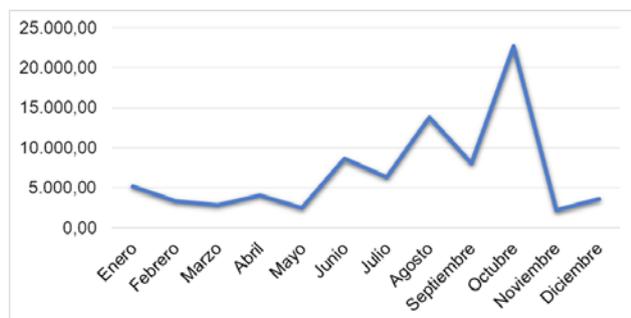


Fuente: datos de investigación

En una investigación de pacientes ingresados en el Hospital General Prado Valadares, también en Bahía, se demostró que de las 797 recetas, se administraron 4.978 medicamentos, con 984 (19,7%) recetas de antimicrobianos sistémicos, destacando la asociación de piperacilina con tazobactam. (33,0%).⁽²¹⁾

En el presente estudio, el costo anual de la terapia con antibióticos adoptada, en reales, fue de R\$ 83.298,83, con un promedio mensual de R\$ 6.941,57 y un promedio por paciente de R\$ 925,54. Los valores más altos se evidenciaron de junio a octubre, alcanzando R\$ 22.703,03 en octubre (Gráfico 5).

Gráfico 5. Costo financiero contra la terapia con antibióticos utilizada para tratar bacterias resistentes a múltiples fármacos



Fuente: datos de investigación

En un estudio realizado por Nangino et al, realizado en la Casa de Salud de Belo Horizonte/MG, se presentó un costo promedio de hospitalización de R\$ 1.257,00, que se caracteriza por los costos de los medicamentos, representados por antibióticos, sedantes, fármacos vasoactivos y otros medicamentos disponibles para su uso en la UCI, y materiales como catéteres, apósitos y sondas, utilizados durante la hospitalización de pacientes diagnosticados con IN. Aún en esta investigación, se encontró que de 974 pacientes hospitalizados, 87 (8,9%) tenían IN. De estos, destacan la neumonía asociada a la ventilación mecánica en 44 (4,5%) casos,

la infección del torrente sanguíneo en 24 (2,5%) individuos y la infección del tracto urinario en 16 pacientes (1,6%) en hombres (55,2%).⁽⁸⁾ La investigación actual mostró un costo similar por paciente, sin embargo, solo con respecto al uso de antibióticos.

En un estudio realizado en un hospital oncológico en Curitiba/Paraná, se demostró que los antimicrobianos representaban el segundo grupo con el mayor costo directo de compra hospitalaria, solo superado por los medicamentos para el tratamiento del cáncer.⁽¹⁴⁾ En un metaanálisis realizado por el Sistema de Salud de EUA para analizar los costos de infección, se estimó que IN tiene un impacto financiero de US\$ 9,8 mil millones por año para las 5 principales infecciones nosocomiales, destacando sitio quirúrgico y neumonía asociada al ventilador (VAP), que corresponde a 33,7% y 31,7%, respectivamente, del costo anual.⁽²²⁾

CONCLUSIONES

En general, en este estudio, fue posible observar una mayor prevalencia de resistencia a múltiples fármacos bacterianos en hombres de edad avanzada, con un porcentaje significativo de muertes, incluso después de la última opción de tratamiento antibiótico utilizado. Con respecto a las bacterias Gram positivas multirresistentes, *S. aureus* y *S. coagulasa* negativas fueron más prevalentes. Con respecto a las bacterias Gram negativas más resistentes, hubo una mayor prevalencia de *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* y *Enterobacter spp.*, destacando la sangre como el sitio infeccioso principal. Meropenem fue el antibiótico más utilizado para el tratamiento de la resistencia a múltiples fármacos bacterianos Gram negativos. Para los Gram positivos, Vancomicina, Piperacilina con Tazobactam, Ampicilina con Sulbactam y Cefepime fueron los más administrados, con un costo anual, en reales, de la terapia con antibióticos adoptada contra la resistencia a múltiples fármacos bacterianos, de R\$ 83.298,83. La resistencia bacteriana causa aumentos significativos en el costo del tratamiento de pacientes que tienen una infección nosocomial. La prevención, a través de políticas relacionadas con las conductas de control y el uso racional de los antimicrobianos, es fundamental para combatir las infecciones nosocomiales por bacterias resistentes a múltiples fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patzer CCW, Silva CF, Lewoy AMB, Santos RP. Georreferenciamento de bactérias multirresistentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. J Infect Control 2015; 4 (3): 12- 16.
2. Vasconcelos DV, Oliveira TB, Araújo LLN. O Uso De Antimicrobianos No Âmbito Hospitalar E As Atribuições Do Far-

- macêutico Na Comissão De Controle De Infecção Hospitalar (CCIH), Artigo de Revisão Literária, 2016.
3. Franco JMPL, Mendes RC, Cabral FRF, Menezes CDA. O Papel Do Farmacêutico Frente À Resistência Bacteriana Ocasionalada Pelo Uso. Revista Científica, Semana Acadêmica. Fortaleza, v.1, n.72, p.1-17, 2015.
 4. Noemi Vieira P, Vicentino Vieira SL. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR, Umuarama, v. 21, n. 3, p. 209-212, set./dez. 2017. doi: 10.25110/arqsaude.v21i3.2017.6130.
 5. Dias M, Monteiro MS, Menezes DF. Antibióticos e resistência bacteriana, velhas questões, novos desafios. Cadernos Otorrinolaringologia, clínica, investigação e inovação, 2010.
 6. Solís-Téllez H, Mondragón-Pinzón EE, Ramírez-Marino M, Espinoza-López FR, Domínguez-Sosa F, Rubio-Suarez JF *et al.* Análisis epidemiológico: profilaxis y multiresistencia en cirugía. Revista de Gastroenterología de México, 82(2):115---122, 2017. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.08.002.
 7. Ferraz CCB, Ortega FB, Silva RB, Leite LRC, Hildebrand CR. Fatores associados a infecções hospitalares causadas por microorganismos multirresistentes num hospital de ensino. Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde, PECIBES, 2016, 2, 52-57.
 8. Nangino GO, Oliveira CD, Correia PC, Machado NM, Dias ATB. Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. Rev Bras Intensiva, 2012; 24(4):357-361. doi: 10.1590/S0103-507X2012000400011.
 9. Izaías EM, Dellaroza MSG, Rossaneis MA, Belei RA. Custo e caracterização de infecção hospitalar em idosos. Ciência & Saúde Coletiva, 19(8): 3395-3402, 2014. doi: 10.1590/1413-81232014198.12732013.
 10. Gomes AC, Carvalho PO, Lima ETA, Valença MP, Aracele Cavalcanti ATA. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva. Rev enferm UFPE on line, Recife, 8(6):1577-85, jun., 2014. doi: 10.5205/reuol.5876-50610-1-SM.0806201417.
 11. Silva FS, Brixner B, Oliveira CF, Renner JDP. Quais os fatores de risco e agentes responsáveis por infecções bacterianas em UTI? O Mundo da Saúde, São Paulo - 2018, 42(1): 61-76. doi: 10.15343/0104-7809.201842016176.
 12. Quintero ES, Echeverri-Toro L, Ospina SO. Factores clínicos asociados a multiresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. Infectio, ;19(4):161-167, 2015. doi: 10.1016/j.infect.2015.04.003.
 13. Watanabe EM, Almeida VF, Ottunes AF, Dessunti EM, Pieri FM, Martins EAP *et al.* Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes acometidos por trauma. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 36, n. 1, supl, p. 89-98, ago. 2015. doi: 10.5433/1679-0367.2014v35n2p89.
 14. Rodrigues R, Slomp AM, Carneiro MB, Bernardi EAT. Perfil de utilização de medicamentos anti-infecciosos sistêmicos em um hospital oncológico. Revista Espaço para a Saúde | Londrina 42 | v. 15 | n. 4 | p. 42-52 | out/dez. 2014.
 15. Souza-Oliveira AC, Cunha TM, Passos LB, Lopes GC, Gomes FA, Röder DV. Ventilator-associated pneumonia: the influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. Braz J Infect Dis. 2016 Sep-Oct;20(5):437-43. doi: 10.1016/j.bjid.2016.06.006.
 16. Domínguez I, Rosales R, Cabello A, Bavestrello L, Labarca J. Evaluación del consumo de antimicrobianos en 15 hospitales chilenos. Resultados de un trabajo colaborativo, 2013. Rev Chilena Infectol 2016; 33 (3): 307-312.
 17. Andrade CH, Kümmerle AE, Guido RVC. Perspectivas da química medicinal para o século xxi: desafios e oportunidades. Quim. Nova, Quim. Nova, Vol. 41, No. 4, 476-483, 2018. doi: 10.21577/0100-4042.20170182.
 18. Ribeiro VB. Detecção de resistência aos carbapenêmicos e avaliação de produção de *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases (KPC) em isolados clínicos da família Enterobacteriaceae. Tese de Doutorado. Porto Alegre, 2013.
 19. Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças. Antibióticos de última linha estão a falhar: opções para lidar com esta ameaça urgente aos doentes e sistemas de saúde. Estocolmo: ECDC; 2016. doi: 10.2900/7792-1.
 20. Santos RG, Alves CDS, Brasileiro Lemos LB, Jesus IS, Silveira Lemos G. Prescrições de antimicrobianos de uso restrito de pacientes internados em um hospital de ensino. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde, São Paulo v.7 n.1 8-12 jan./mar. 2016.
 21. Piedade DV, Silva LAF, Lemos GS, Valasques Júnior GL, Lemos LB. Interações medicamentosas potenciais em prescrições, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados em um hospital no interior da Bahia. Medicina (Ribeirão Preto) 2015;48(3): 295-307.
 22. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK *et al.* Health Care-Associated Infections. A Meta-analysis of Costs and Financial Impact on the US Health Care System. JAMA Intern. Med 2013. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9763.