

# Implantação do Programa Stewardship de Antimicrobianos em Hospital de Ensino: Um projeto piloto

*Implantation of an Antimicrobial Stewardship Program in a University Hospital: a pilot project*

Recebido em: 17/12/2020

Aceito em: 28/02/2021

**Keine Monteiro CASTRO<sup>1</sup>; Henry Pablo Lopes Campos e REIS<sup>1</sup>; Renan Moraes e SILVA<sup>1</sup>; Alene Barros de OLIVEIRA<sup>2</sup>; José Martins de ALCÂNTARA NETO<sup>2</sup>; Angela Maria Pita Tavares de LUNA<sup>2</sup>; Marta Maria de França FONTELES<sup>1</sup>; Angela Maria de Souza PONCIANO<sup>1</sup>; Maria Gabrielle Oliveira e Silva LINHARES<sup>1</sup>; Lia Pinheiro de LIMA<sup>1</sup>; Jorge Luiz Nobre RODRIGUES<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará - UFC. Rua Pastor Samuel Munguba, 1210, CEP 60430-372. Fortaleza, CE, Brasil.*

<sup>2</sup>*Setor de Farmácia Hospitalar Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará - UFC-EBSERH. Rua Pastor Samuel Munguba, 1290, CEP 60430-372. Fortaleza, CE, Brasil.*

*E-mail: keinemc@hotmail.com*

## ABSTRACT

The worldwide increase in bacterial resistance to antimicrobials (ATM) leads to monitoring these drugs' rational use. This research aimed to describe the Antimicrobial Stewardship Program (ASP) implementation of ATM clinical management in a teaching hospital in the Brazilian Northeast, the pilot project's initial actions, and results through a descriptive study, divided into three phases. First: To choose program and ATM strategies and prepare the form. Second: Training of pharmacists and identification of potential application strategies. Third: Pilot study; team definition, monitoring, and institutionalization flow. The strategies chosen were time management of treatment, antimicrobial discontinuation, sequential oral therapy, and continuing education. The training focused on the pharmaceutical management of antimicrobial therapy and the application of the strategies listed. The pilot study recommended 22 strategies to optimize the pharmacotherapy. The Antimicrobial Stewardship Program's implementation took place in an institutionalized way by the direction of the hospital, being the guidelines agreed between pharmacy service, infection control committee, and a center for pharmaceutical studies. The pilot project indicated an acceptance of about 68% of the strategies for optimizing antimicrobial therapy. After analyzing the pilot project, it can be concluded with the implantation of ASP the great and urgent importance of ATM management for the optimal use of this therapy in times of pan-resistance.

**Keywords:** Antimicrobial management program; Antimicrobial prescription; Microbiology; Antibiotics; Pharmacist in infection control; Antimicrobial use.

## RESUMO

---

O crescente aumento mundial da resistência bacteriana aos antimicrobianos (ATM) conduz ao monitoramento do uso racional desses medicamentos. Esta pesquisa teve como objetivo descrever a implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) de gestão clínica de ATM em hospital de ensino do Nordeste brasileiro, as ações iniciais e os resultados do projeto piloto. Trata-se de um estudo descritivo dividido em três fases. *Primeira*: escolha das estratégias do programa e dos ATM e elaboração de formulário próprio. *Segunda*: treinamento de farmacêuticos e identificação de potencialidades de aplicação das estratégias. *Terceira*: Estudo piloto; definição da equipe, do fluxo da monitorização e institucionalização. As estratégias escolhidas foram: gestão do tempo de tratamento; descalonamento; terapia sequencial oral e educação permanente. O treinamento focou no manejo farmacêutico da terapia antimicrobiana e na aplicação das estratégias elencadas. O estudo piloto recomendou 22 estratégias para otimização da farmacoterapia. A implantação do ASP ocorreu de forma institucionalizada pela direção do hospital, com diretrizes pactuadas entre serviço de farmácia, comissão de controle de infecção e um centro de estudos farmacêuticos. O projeto piloto apontou uma aceitação de cerca de 68% das recomendações das estratégias para otimização da terapia antimicrobiana. Após análise do projeto piloto, pode-se concluir com a implantação do ASP a grande e urgente importância do gerenciamento dos ATM para o uso otimizado dessa terapia em tempos de pan-resistência.

**Palavras-chave:** programa de gerenciamento de antimicrobianos; prescrição antimicrobiana; antibióticos; farmacêutico no controle de infecção

## INTRODUÇÃO

---

A infecção associada aos cuidados de saúde é considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública ao longo dos séculos, afetando diretamente a segurança do paciente (1-3). Nesse contexto, nas últimas décadas têm-se testemunhado o surgimento e a disseminação mundial da multirresistência antimicrobiana (MA) por meio de bactérias para as quais os antibióticos atualmente disponíveis, geralmente, não são efetivos. Dados da projeção do impacto mundial da MA sugerem a mortalidade de 10 milhões de pessoas por ano e um custo de 100 trilhões de dólares/ano em 2050, sendo essa a principal *causa mortis* mundial, superando até mesmo as doenças cardiovasculares e o câncer (4).

As infecções causadas pelos principais microrganismos multirresistentes como espécies de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*,

*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* repercutem em piores desfechos, tais como: aumento do tempo de permanência hospitalar, necessidade de cuidados em terapia intensiva, elevações de custos assistenciais e prognóstico desfavorável, com maior morbimortalidade (5), o que leva a implantação emergencial de medidas mais eficientes de controle do avanço da multirresistência antimicrobiana. Entre os fatores que impulsionam a resistência bacteriana, pode-se destacar: falhas no processo de cuidado hospitalar, mutação genética e pressão seletiva criada pelo uso excessivo e inadequado dos antimicrobianos, derivada de políticas mal articuladas institucionalmente e da ausência de uma gestão clínica interdisciplinar (6).

Somado a isso, estimativas sugerem que 50% dos antimicrobianos são utilizados de forma irracional (6), pois são relatados problemas como subdose ou sobredose; prolongamento do tratamento; indicação para febre de origem obscura

sem diagnóstico definido; tratamentos para infecções virais que contribuem para a seleção de cepas multirresistentes (7).

Assim, diante dos índices alarmantes de aumento da multirresistência antimicrobiana e do uso inadequado dos antimicrobianos, é urgente a adoção, pelos hospitais brasileiros, de estratégias interdisciplinares eficientes e capazes de promover reduções no uso irracional, na resistência bacteriana e nos custos dos tratamentos hospitalares.

Atualmente, o controle de antimicrobianos do hospital em estudo ocorre por meio do método tradicional, por meio do encaminhamento da ficha de solicitação de antimicrobianos preenchida pelo médico assistente ao Serviço de Farmácia, onde é iniciado o controle de forma passiva, que consiste apenas em dispensar o medicamento e monitorar o tempo de tratamento mediante prescrição médica. Entretanto, esse tipo de estratégia considerada restritiva tem se demonstrado inadequada para garantir o uso racional de antimicrobianos e para otimizar os impactos clínicos e econômicos. Nesse contexto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou em 2017 a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde que traz orientações aos profissionais dos serviços de saúde sobre a elaboração e implementação de programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos. Essa Diretriz faz parte do Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos e constitui-se mais um dos esforços brasileiros de enfrentamento à resistência aos antimicrobianos (8).

Uma das maneiras de racionalizar o uso dos antimicrobianos é a utilização do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP), compreendido como ações sinérgicas resultantes do esforço interdisciplinar para o uso racional dos antimicrobianos, levando a resultados mensuráveis em termos clínicos, microbiológicos e econômicos (9). Esse programa de gestão clínica engloba diferentes estratégias e intervenções destinadas a promover a adequada utilização dos antimicrobianos como: auditoria prospectiva com sugestões e *feedback*; protocolo de restrição de dispensação; gestão do tempo de tratamento; descalonamento ou escalonamento do

espectro de ação; terapia sequencial oral e outras descritas no Protocolo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas que serve de marco referencial para todo o mundo (10).

Nesse contexto, a implantação do programa pode contribuir na limitação do grave problema da ampliação da multirresistência, no aumento da segurança do paciente e na diminuição de gastos desnecessários com antimicrobianos (10). Além disso, contribui como modelo de aprendizado para residentes de diversas áreas de atenção à saúde, os quais estão no processo de formação profissional na instituição do estudo. O treinamento continuado sobre o programa e sobre as ações estratégicas visa aumentar a conscientização sobre o uso mais seguro e a prescrição racional dos antimicrobianos, por meio de aulas, discussões *in loco*, visitas interdisciplinares à beira do leito, seminários e treinamentos adaptados às equipes de cuidado.

Portanto, este trabalho teve como objetivo descrever as três fases iniciais da implantação do novo modelo de gestão clínica de antimicrobianos pioneiro em um hospital quaternário de ensino do Nordeste brasileiro, utilizando as diretrizes do *Antimicrobial Stewardship Program*, bem como apresentar os principais resultados do projeto piloto.

## MÉTODO

---

Trata-se da descrição da implantação de um novo modelo de gerenciamento de antimicrobianos em um hospital quaternário de ensino, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e que desempenha importante papel na assistência à saúde do Estado do Ceará e atua como Referência Norte e Nordeste em Transplantes de Órgãos Sólidos e Medula Óssea. Possui 219 leitos em todas as especialidades médicas, realiza transplantes renal, hepático e de medula óssea, possui programas de residências médica e multiprofissional, inclusive para farmacêuticos. O Serviço de Farmácia do hospital possui uma unidade de Farmácia Clínica que é formada por sete farmacêuticos que, dentre outras atividades, são responsáveis pela monitorização do tempo de tratamento com antimicrobianos.

O estudo foi desenvolvido em três fases que correspondem às etapas de implantação do programa. A primeira fase ocorreu entre fevereiro e julho de 2016, sendo caracterizada pelo estabelecimento de uma parceria entre o serviço de farmácia da instituição, a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição e um centro de estudos em Atenção Farmacêutica da Universidade Federal do Ceará, que contava com um farmacêutico com experiência em *Antimicrobial Stewardship Program*. Foram realizadas reuniões entre os parceiros com o objetivo de realizar inicialmente a análise situacional do processo de controle de antimicrobianos da instituição. Seguidas de reuniões para apresentação da literatura sobre o ASP, para escolha das estratégias a serem implementadas, dos critérios clínicos e laboratoriais a serem avaliados na aplicação das estratégias, dos antimicrobianos elencados e das especialidades médicas onde as estratégias do ASP seriam aplicadas inicialmente. Nessa fase também foram discutidas ideias para elaboração de um formulário próprio impresso para a coleta de dados em ASP e acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes que seriam incluídos no estudo. Além disso, foi elaborado um projeto de pesquisa que foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, o qual possibilitou a implantação do programa por meio do estudo piloto.

A segunda fase do estudo foi realizada no período de 15 a 30 de novembro de 2016 e foi caracterizada pela elaboração e aplicação de treinamentos para farmacêuticos clínicos e residentes de farmácia da instituição. Foi realizado um treinamento teórico-prático com carga horária total de 20h. O conteúdo do treinamento foi composto por artigos de revisão sobre o tema ASP, bem como gestão de casos clínicos de pacientes em uso de antimicrobianos. A metodologia utilizada no treinamento foi discussão interativa sobre os artigos selecionados com foco na avaliação da adequação da terapia antimicrobiana, na monitorização do paciente, na identificação de possibilidades de aplicação das estratégias, no cálculo do impacto econômico da adoção da estratégia pelo médico assistente e nas simulações realísticas de gestão de casos de mundo real. O treinamento foi ministrado por um farmacêutico clínico com experiência em ASP.

A terceira fase foi realizada em dezembro de 2016, na qual os farmacêuticos clínicos e os residentes, previamente treinados, realizaram acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes conforme as diretrizes do *Antimicrobial Stewardship Program*. As estratégias recomendadas aos médicos assistentes eram registradas no formulário impresso. Foram realizadas reuniões semanais a fim de promover discussão sobre o fluxo adotado para a monitoramento e melhoria nos processos de acompanhamento. No final deste período, os resultados obtidos foram apresentados à direção do hospital e aos demais integrantes da parceria. Por fim, foi definido o novo fluxo de monitorização dos antimicrobianos na instituição, bem como o time operacional e os critérios de inclusão dos pacientes.

O presente estudo faz parte de um projeto guarda-chuva já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob número de parecer 1.754.683 e CAAE 57997816.6.0000.5045.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira fase do estudo, foram escolhidas as seguintes estratégias de otimização terapêutica ASP (n=7): auditoria prospectiva interdisciplinar com sugestões e *feedback*; protocolo/formulário de restrição para dispensação de antimicrobianos; diretriz e gestão do tempo de tratamento (redução e finalização de tempo); escalonamento do espectro de ação; *switch therapy* (troca terapêutica), terapia sequencial oral; *step down* (simplificação terapêutica) e educação permanente. Os critérios clínicos e laboratoriais escolhidos foram: temperatura corporal, leucograma, proteína C reativa (PCR), função renal, uso de medicamentos por via oral, tipo de dieta, resultados de culturas microbiológicas, manifestações específicas das infecções conforme topografia.

Os antimicrobianos elencados foram divididos em dois grupos, a saber: os de reserva terapêutica (n=15), que são anfotericina B lipossomal e complexo lipídico, anidulafungina, daptomicina, ertapenem, imipenem/cilastatina, linezolida, meropenem, polimixina B, tigeciclina, voriconazol, micafungina, vancomicina, piperacilina/tazobactam e teicoplanina.

na e os estratégicos (n=6), que são levofloxacino, ciprofloxacino, fluconazol, voriconazol, clindamicina, metronidazol. Os estratégicos foram classificados desta forma por apresentarem boa biodisponibilidade oral, sendo possível a conversão precoce da terapia intravenosa para a oral, quando possível. Foi elaborado por uma farmacêutica residente com experiência em ASP um formulário impresso para monitorização dos pacientes que contemplou informações demográficas e clínicas (nome, idade, a hipótese diagnóstica da admissão hospitalar, outros), como também informações específicas sobre a terapia antimicrobiana (antimicrobiano em uso, tempo de tratamento, indicação) e dados microbiológicos (culturas solicitadas a fim de justificar e guiar o uso do antimicrobiano). As especialidades médicas escolhidas para implantação do programa *Stewardship* como serviço foram: clínica médica, cardiologia e transplantes renal e hepático, pois apresentavam elevado número de pacientes em uso de ATM e que não se tratavam de pacientes gravemente enfermos; disponibilidade dos médicos e chefes das especialidades para participar do programa; disponibilidade de farmacêuticos clínicos assistentes para atuarem na monitorização ativa.

Na segunda fase do estudo, participaram do treinamento dois farmacêuticos clínicos e dois residentes. Os participantes desse treinamento foram inseridos na visita interdisciplinar diária das especialidades médicas escolhidas para atuarem de forma ativa na monitorização do uso dos antimicrobianos, utilizando o formulário desenvolvido para o programa.

Na terceira fase, foi realizado o projeto piloto do programa, onde foram acompanhados 22 pacientes, com média de idade de  $49 \pm 13,44$  anos, a maioria do sexo masculino (59%). A mediana de dias de internação hospitalar (IH) foi de 16 dias. O desfecho clínico “alta hospitalar” foi encontrado em 80,95% dos casos. Foi monitorado um total 31 antimicrobianos, para os quais as principais indicações de uso foram: infecção do trato urinário e pneumonia hospitalar.

A adesão às estratégias do *Antimicrobial Stewardship Program* foi de 68,18 %, pois de 22 sugestões de otimização terapêutica realizadas pelos farmacêuticos clínicos, 15 foram aceitas pe-

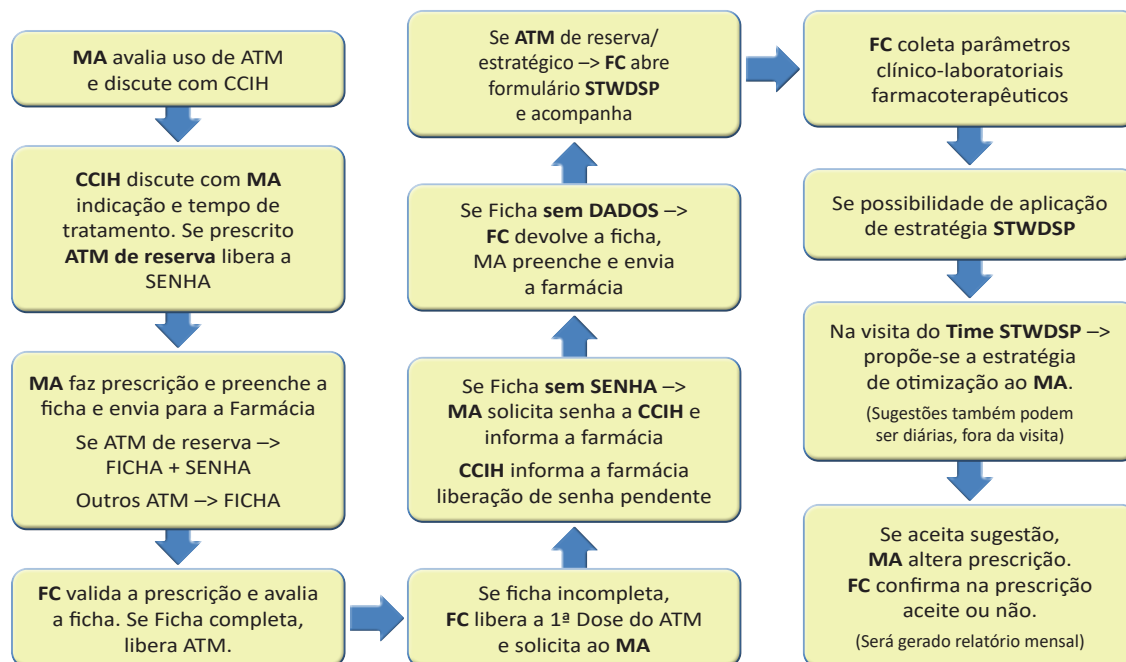
los médicos assistentes. Predominaram as estratégias de gerenciamento do tempo de tratamento (redução dos dias programados, pois o paciente já não tinha mais indicação infecciosa) e terapia sequencial oral.

Finalizado o estudo piloto, em nova reunião de avaliação estratégica com a direção da instituição, foram apontados pontos de fragilidade para a implantação do programa como a alta rotatividade de profissionais médicos, por se tratar de um hospital de ensino; a necessidade de treinamento periódico de todos os envolvidos; a necessidade do desenvolvimento de um banco de dados que contemplasse todas as variáveis a serem analisadas. Já as potencialidades identificadas foram: o engajamento dos membros da CCIH e do Serviço de Farmácia; a boa aceitação dos médicos do serviço para as estratégias; a presença de um farmacêutico clínico com treinamento e experiência em *Stewardship* na instituição. Nessa reunião, foi validada a equipe interdisciplinar de trabalho, composta por: uma diretora médica, três infectologistas, seis farmacêuticos clínicos, um farmacêutico microbiologista, três farmacêuticos residentes, além de um farmacêutico assessor técnico, dois professores e um estagiário. O fluxo diário de trabalho inicial da equipe para monitorização dos antimicrobianos também foi definido (Figura 1), bem como ficou decidido incluir no ASP, apenas pacientes com idade a partir de 18 anos que estivessem em uso de um dos antimicrobianos elencados para o estudo por um período superior a 24 horas.

Por fim, foi elaborado um comunicado normativo para institucionalização do ASP e divulgado ao corpo clínico no hospital em estudo informando que a partir de fevereiro 2017 a gestão clínica de antimicrobianos nas especialidades médicas elencadas seguiria as diretrizes do *Antimicrobial Stewardship Program* pactuadas interdisciplinarmente. A literatura recomenda que, para a implantação do *Antimicrobial Stewardship Program*, seja realizado um diagnóstico situacional para identificar a política de controle de antimicrobianos da instituição (11); sejam elencadas as estratégias a serem implementadas; quais pacientes mais se beneficiam e quais os parâmetros clínicos a serem avaliados (12,13), conforme foi realizado na fase inicial do estudo com a escolha das estratégias APS implantadas.

**Figura 1.** Fluxo diário de trabalho inicial da equipe para monitoramento

## ✓ Fluxo do Stewardship



MA: Médico Assistente FC: Farmacêutico clínico CCIH: Comissão de controle de infecção hospitalar

No presente estudo, foi verificado que o método de controle de antimicrobianos utilizado na instituição atuava apenas sobre o acesso ao antimicrobiano e sobre o tempo de tratamento. Propomos, então, a implantação de novas estratégias recomendadas pelas diretrizes do ASP (10). Um exemplo foi a estratégia terapia sequencial oral, pois essa estratégia otimiza a mudança da via de administração do medicamento, beneficiando os pacientes com uma alta precoce e reduzindo os riscos de um tempo maior de internação hospitalar (5). Dessa forma, constitui-se, na atualidade, uma emergência global que os hospitais adotem o *Antimicrobial Stewardship Program* como padrão-ouro para racionalização da terapia antimicrobiana, sob uma nova lógica interdisciplinar de manejo do uso desses medicamentos (10) com o objetivo de garantir o uso seguro e apropriado, gerando impacto positivo sobre a multirresistência antimicrobiana e sobre os indicadores de controle de infecção (14,15).

Com relação ao treinamento realizado na segunda fase do estudo, o farmacêutico tradicional-

mente é responsável pelo controle de medicamentos e que nos últimos anos sua atuação clínica vem crescendo em diferentes cenários de prática, principalmente no âmbito hospitalar. Segundo a portaria 2.616 de 1998, do Ministério da Saúde, o farmacêutico tem que promover o uso racional de antimicrobianos, material médico-hospitalar e deve definir com a Comissão de Farmácia e Terapêutica, políticas voltadas para estes insumos, colaborando com a educação continuada da equipe multidisciplinar (16). Seu envolvimento na equipe multidisciplinar de controle de infecção tem por objetivo a prevenção ou redução dos problemas relacionados ao uso dos antimicrobianos, com uma nova atuação centrada nas necessidades específicas de cada paciente (17).

Conforme foi abordado na segunda fase da implantação, é importante que para uma adequada atuação no ASP, o farmacêutico deve ser treinado em monitoração do paciente com infecção, adequação da terapia antimicrobiana, estratégias de otimização da terapia e ter treinamento prático em visitas interdisciplinares (6,18).

O perfil das principais indicações clínicas para o uso de antimicrobianos encontrado na terceira fase do nosso estudo pode ser confirmado por um estudo realizado também em um hospital de ensino brasileiro, o qual mostrou dados relacionados ao foco infeccioso. Nesse estudo, de 889 pacientes 1.141 episódios de infecções foram diagnosticados, sendo a pneumonia a mais frequente (54,3%), seguida da infecção do trato urinário (24,2%) (19). No nosso estudo, em que a infecção urinária foi a mais frequente, podemos inferir que esse resultado se deu, provavelmente, por incluirmos no estudo pacientes pós-transplante renal.

O elevado período médio de 16 dias de internação hospitalar pode ser explicado pelas doenças de base dos pacientes, as quais podem agravar as infecções; por infecções nosocomiais que podem acometer pacientes internados ou pelo uso irracional dos antimicrobianos (20). Com relação ao uso inadequado de antimicrobianos e sua relação com o aumento do tempo de internação hospitalar, um estudo nos Estados Unidos mostrou que o tempo de internação hospitalar aumentado de 9 para 11 dias estava associado ao início inapropriado de antimicrobiano em pacientes sépticos (21).

Com relação à aceitação da recomendação para otimizar a terapia antimicrobiana a partir das estratégias do *Antimicrobial Stewardship Program*, nosso estudo evidenciou um percentual de aceitação semelhante a um estudo realizado em Singapura, no qual a concordância geral com as recomendações feitas pela equipe da ASP foi de 73,3% (22).

Quanto à aplicação da estratégia de redução de tempo de tratamento, que foi a mais aceita no estudo, sabemos que essa estratégia favorece a diminuição da pressão seletiva dos microrganismos, como também a diminuição dos riscos de reações adversas a medicamentos e promove redução nos custos hospitalares. Outra estratégia de destaque foi a mudança da terapia endovenosa para a via oral, pois pode trazer vantagens tais como: favorecer a alta precoce, otimizar a gestão de leitos da instituição e reduzir o risco de infecções associadas aos dispositivos invasivos. Essa estratégia traz também vantagens econômicas, exemplificada pelo estudo de Davis e cols. (2005)

o qual demonstrou uma economia desde o custo com o medicamento até o custo por diária de internação hospitalar (23). Um estudo publicado em 2016 identificou que a aplicação de estratégias do ASP resultou em economia total aproximadamente de \$63.000 dólares nos custos com base nas despesas dos pacientes, ou uma média de \$50 dólares/paciente (22).

**Limitações.** Algumas limitações foram encontradas durante o estudo: não foi possível apresentar os impactos econômicos identificados durante o projeto piloto, tendo em vista o curto período inicial do estudo; baixo número de pacientes acompanhados, por se tratar de um estudo piloto; impossibilidade de quantificar os efeitos do uso dos antimicrobianos sobre a resistência bacteriana, uma vez que leva tempo para que os benefícios atingidos pelo ASP se tornem evidentes; inclusão de poucas especialidades, diminuindo a diversidade dos pacientes.

## CONCLUSÃO

---

O programa é exequível e contribui para o uso racional de antimicrobianos na instituição de ensino. Portanto, após reunião com a direção do hospital o programa foi institucionalizado, dando início a um novo modelo de gerenciamento de antimicrobianos na instituição, que se apresentou de um modo diferencial, tendo em vista que a implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* foi realizada de uma maneira institucional, além do estabelecimento de parceria com um centro de pesquisa que possui um especialista em ASP. O foco da implantação do programa, além de permitir um novo modelo de gestão do uso de antimicrobianos como serviço em um hospital de referência, permitiu o treinamento adequado para farmacêuticos na gestão clínica e análise de desfechos da terapia antimicrobiana.

## CONFLITO DE INTERESSE

---

Os autores não possuem nenhum tipo de conflito de interesse a declarar em relação a este estudo.

## REFERÊNCIAS

- Rocha LF, Lemes NA, Brasileiro ME. A Atuação da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde na Unidade de Terapia Intensiva: O que fazer? *Rev Eletrônica Enferm do Cent Estud Enferm e Nutr*, 2010;1(1):1-16.
- Oliveira AC, Paula AO. Healthcare-associated infections in the context of patient safety: past, present and future. *Rev Min Enferm*. 17(1):221-224. DOI: 10.5935/1415-2762.20130018.
- WHO. Patient safety research: better knowledge for safer care. World Health Organization. 2009. [Acesso em 10 jan 2017]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO\\_IER\\_PSP\\_2009.10\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IER_PSP_2009.10_eng.pdf).
- O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. [Acesso em 05 mar 2021] Disponível em: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf).
- Boucher HW, Talbot GH, Benjamin Jr. DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D. 10 x '20 Progress - development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;1-10. DOI: 10.1093/cid/cit152.
- Franco JMPL, Mendes RC, Cabral FRF, Menezes CDA. O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. *Sem Academ*. 2015;1(72):1-17.
- Carneiro M, Ferraz T, Bueno M, Koch BE, Foresti C, Lena VF, Machado JA, Rauber JM, Krummenauer EC, Lazaroto DM. Antibiotic prescription in a teaching hospital: a brief assessment. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(4):414-417. DOI: 10.1590/S0104-42302011000400016.
- BRASIL. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, 2017. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4>. Acesso em: 10 fevereiro 2021.
- Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(3):262-267. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.11.006.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-177.
- Pogorzelska-Maziarz M, Herzig CT, Larson EL, Furuya EY, Perencevich EN, Stone PW. Implementation of Antimicrobial Stewardship Policies in U.S. Hospitals: Findings from a National Survey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Mar; 36(3):261-4. DOI: 10.1017/ice.2014.50.
- Loh, JAM, Darby JD, Daffy JR, Moore CL, Battye MJ, Lorenzo YSP, Stanley PA. Implementation of an antimicrobial stewardship program in an Australian metropolitan private hospital: lessons learned *Healthc Infect* 2015; 20; 134-140. DOI: 10.1071/HI15015.
- Chou AF, Graber CJ, Jones M, Zhang Y, Goetz MB, Madaras-Kelly K, Samore M, Kelly A, Glassman PA (2016). Characteristics of Antimicrobial Stewardship Programs at Veterans Affairs Hospitals: Results of a Nationwide Survey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Jun;37(6):647-54. doi: 10.1017/ice.2016.26.
- Nathwani D, Lawson W, Dryden M, Stephens J, Corman S, Solem C, Li J, Charbonneau C, Baillon-Plot N, Haider S, Eckmann C. Implementing criteria-based early switch/early discharge programmes: a European perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:S47-S55.
- Njoku JC, Hermsen ED. Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: A Focus on Potential Pitfalls. *J Pharm Pract*. 2010;23(1):50-60.
- Dantas SCC. Farmácia e Controle das Infecções Hospitalares. *Pharm Bras*. 2011;80:20.
- Oliveira KR, Munaretto P. Uso Racional de Antibióticos: Responsabilidade de Prescritores, Usuários e Dispensadores. *Contexto & Saúde*. 2010;9(18):43-51.
- Luther VP, Shnekendorf R, Abbo LM, Advani S, Armstrong WS, Barsoumian AE, Beeler CB, Bystritsky R, Cherabuddi K, Cohen S, Hamilton KW, Ince D, Justo JA, Logan A, Lynch JB 3rd, Nori P, Ohl CA, Patel PK, Pottinger PS, Schwartz BS, Stack C, Zhou Y. Antimicrobial Stewardship Training for Infectious Diseases Fellows: Program Directors Identify a Curriculum Need. *Clin Infect Dis*. 2018;67(8):1285-1287. DOI: 10.1093/cid/ciy332.
- Souza ES, Belei RA, Carrilho CMDM, Matsuo T, Yamada-Ogatta SF, Andrade G, Perugini MRE, Pieri FM, Dessunti EM, Kerbauy G. Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde.



- Text Context Enferm. 2015;24(1):220-228. DOI: 10.1590/0104-07072015002940013.
20. Jardim FF, Basso RP. Prevalência de infecção nosocomial: um estudo retrospectivo em uma unidade de terapia intensiva. *Vitt.* 23(2):57-64, 2011.
  21. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med.* 2011;39(1):46-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7.
  22. Cai Y, Shek PY, Teo I, Tang SS, Lee W, Liew YX, Chlebicki P, Kwa AL. A multidisciplinary antimicrobial stewardship programme safely decreases the duration of broad-spectrum antibiotic prescription in Singaporean adult renal patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(1):91-96. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.021.
  23. Davis SL, Delgado G, McKinnon PS. Pharmacoeconomic considerations associated with the use of intravenous-to-oral moxifloxacin for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Suppl 2):S136-S143.