

Capa**Título do Artigo**

Avaliação de Duas Estratégias que promovem o Uso Racional de Antimicrobianos: uma Coorte com Impacto sobre a Mortalidade

Autor principal

Lucas Miyake Okumura (Lucas Miyake OKUMURA)

Endereço postal

Rua Bruno Filgueira 2045, apto 403.

Bigorriho, Curitiba – PR

CEP 80730-380

E-mail: lucasokumura@yahoo.com.br ou okumura.lucas@gmail.com

Telefone para contato: 041 9935 1298

1ª Página Interna**Título**

Avaliação de Duas Estratégias que promovem o Uso Racional de Antimicrobianos: uma Coorte com Impacto sobre a Mortalidade

Texto

1) INTRODUÇÃO

O trabalho desenvolvido por Programas de Uso Racional de Antimicrobianos (PURA) está associado a uma redução de eventos indesejáveis relacionados ao uso inadequado desses medicamentos ^[5]. Tais eventos indesejáveis incluem as situações nas quais os pacientes tenham condições diminuídas de atingir as metas terapêuticas estipuladas no tratamento de infecções bacterianas, como doses e indicação inadequada de antimicrobianos ^[11].

Exemplos como o aumento do tempo de internação hospitalar, o aumento da ocorrência e infecção por bactérias multirresistentes e os gastos associados ao uso inapropriado de antimicrobianos, são desfechos clínicos e econômicos negativos associados ao tratamento das doenças infecciosas e, portanto, constituem o escopo principal da atuação dos Programas supracitados ^[5].

Neste contexto, os PURA possuem um papel imprescindível nos cuidados à saúde dos pacientes internados e são essencialmente constituídos por: um médico especialista em infectologia, um farmacêutico clínico com experiência e outros profissionais (microbiologistas e epidemiologistas) ^[5].

Um estudo conduzido em um hospital brasileiro apontou que a atuação de um PURA foi fator protetor à saúde dos pacientes com neutropenia febril, de forma que a adesão às recomendações sugeridas para otimizar a terapia antimicrobiana estiveram associadas a um menor risco de morte ^[9].

Não obstante, outras pesquisas demonstraram que com a atuação de PURA, há uma redução de gastos desnecessários associados ao uso de antimicrobianos em diversas instituições. A exemplo disso, um estudo multicêntrico argentino registrou uma economia de 913 mil dólares em seis meses de atuação de uma estratégia de uso racional de antimicrobianos ^[11]. Outro estudo ^[7] demonstrou uma redução percentual no consumo de cefalosporinas de 1ª à 3ª geração (respectivamente -32%, -53% e -18%), carbapenêmicos (-24.5%) e vancomicina (-14.3%), tudo isso sem comprometer a qualidade da assistência e da seleção correta da terapia farmacológica.

Dessa forma, a importância supracitada dos PURA e o dever social do profissional farmacêutico em garantir que os antimicrobianos sejam utilizados de forma adequada são fatores que respaldam a necessidade de conduzir mais pesquisas sobre estratégias que promovam o uso racional desses medicamentos.

No entanto, há poucas evidências com boa qualidade metodológica que utilizam desfechos clínicos como mortalidade ^[6], sobretudo no contexto de unidades de cuidados críticos ^[4]. Várias revisões ^[6] apontam que a implementação de PURA trazem benefícios a pacientes e instituições de saúde, porém a maioria destes utilizaram como braço controle “cuidados usuais”, o que sabidamente são inferiores ao braço intervenção.

Dado o contexto acima, de escassez de estudos que avaliaram diferentes processos de trabalho de PURA, a comparação direta entre duas estratégias de uso racional de antimicrobianos se faz necessária e colaboraria com o desenvolvimento assistencial e científico nesta área.

1.1) Objetivos

Este estudo tem como objetivo principal avaliar a efetividade de duas estratégias diferentes de PURA.

Em segundo plano, também foram avaliados se os sítios de infecção primária poderiam ser considerados fatores de risco independentes de mortalidade.

2) MATERIAL E MÉTODOS

2.1) *Ética*

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional, o qual está alinhado aos preceitos da Declaração de Helsinki. O número do Certificado de Aprovação deste estudo é CAAE 26619414.2.0000.0096.

2.2) *Desenho e Critérios de Inclusão*

Trata-se de uma coorte retrospectiva com a inclusão de pacientes adultos internados em unidades de cuidados intensivos ou em unidades clínicas gerais de um hospital de grande porte.

Foram elegíveis para a Estratégia Convencional (G2) os pacientes que tiveram a terapia antimicrobiana avaliada por um farmacêutico clínico por meio de relatórios emitidos de consumo de medicamentos, acesso a exames laboratoriais e diagnósticos dos sítios de infecção bacteriana. Os problemas relacionados a medicamentos encontrados por tal profissional foram discutidos com a equipe de infectologistas do hospital para otimizar a farmacoterapia.

Em contrapartida, a Estratégia Otimizada (G1) era constituída pela mesma intervenção realizada pelo G2, somada a:

- I) Visitas clínicas nas unidades de internação;
- II) Discussão e *feedback* com o corpo clínico sobre casos onde eram possíveis otimizar a terapia antimicrobiana;
- III) Consulta diária com microbiologista do hospital;
- IV) Acompanhamento até o momento da resolução do quadro infeccioso.

2.3) *Fontes de Coleta de Dados*

Os dados extraídos para o desenvolvimento deste estudo incluíram o registro de oito meses de serviço (Fevereiro a Setembro de 2013), sendo as principais fontes de informação: o prontuário do paciente, o sistema informatizado do hospital e os registros clínicos das intervenções realizadas pelo PURA.

2.4) *Amostra*

Para cálculo do universo amostral utilizado neste estudo, foi considerado uma publicação conduzida em um hospital brasileiro, o qual utilizou o desfecho de mortalidade para avaliar a efetividade de um PURA ^[5]. Neste estudo foi encontrado que o PURA esteve associado a uma redução de 43% do risco relativo de morte (RR=0.57),

ao ser comparado ao outro grupo.

Dessa forma, ao serem consideradas a probabilidade de erro tipo 1 (5%) e erro tipo 2 (20%, equivalente a uma força estatística de 80%), o cálculo final da amostra considerou a importância de 186 pacientes em cada braço.

2.5) Desfechos do Estudo

O desfecho primário deste estudo foi “mortalidade em 30 dias” após o início da terapia antimicrobiana.

Os desfechos secundários foram o consumo de Doses Diárias Definidas (DDD) por 100 pacientes-dia ^[8] e as intervenções realizadas para otimizar a terapia antimicrobiana no G1.

2.6) Análise dos Dados

As variáveis contínuas do estudo foram: idade, índice de Comorbidade de Charlson (iCCh), DDD/100 pacientes-dia e dias de acompanhamento por paciente ^[3,8]. Já as variáveis dicotômicas incluíram: sexo, topografia das infecções mais prevalentes e o desfecho primário do estudo.

Os resultados foram reportados por meio de estatística descritiva e inferencial, sendo que as variáveis contínuas foram analisadas por meio de “Teste-T” para amostras independentes (valor de normalidade assumida após teste de Komolgorov-Smirnov com $p > 0.05$).

Utilizou-se o número absoluto de casos e o seu respectivo percentual (%) para reportar as variáveis dicotômicas, sendo que as mesmas foram comparadas por meio do Teste Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Para analisar se as topografias das infecções poderiam prever de forma independente o risco de morte em 30 dias, todas as topografias que em análise bivariada possuíam valor de $p < 0.2$ foram incluídas em uma análise multivariada (Regressão de Cox).

Tais covariáveis foram analisadas uma a uma no modelo de regressão final e foram consideradas estatisticamente significantes de acordo com o IC95% (Intervalo de Confiança de 95%) e valor de p .

Por fim, o desfecho primário do estudo foi reportado por meio de Risco Absoluto (RA), Redução do Risco Absoluto (RRA), Risco Relativo (RR) e Razão de Riscos (expresso como *Hazard Ratio* ajustado ou simplesmente aHR), sendo reportados também o IC95% para cada uma das estimativas supracitadas.

Todas as análises estatísticas consideraram testes bicaudais e o valor de $p < 0.05$ para rejeição da hipótese nula.

2.7) Qualidade Metodológica

Este estudo cumpre com critérios internacionais para reportar estudos observacionais, incluindo estudos transversais, caso-controle e coortes. Para tanto,

foram seguidas as recomendações do “STROBE Statement” (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) para o desenvolvimento deste manuscrito ^[11].

3) RESULTADOS

3.1) Características da População

Ao todo, 491 pacientes preencheram os critérios de inclusão, onde 191 indivíduos foram alocados ao G1 e 300 ao G2.

Dos pacientes incluídos, a maioria era do sexo masculino e possuíam em média entre 50 a 60 anos de idade (58.9 vs 55.5 anos, $p=0.38$). O iCCh foi estatisticamente o mesmo entre G1 e G2 (2.6 vs 2.7, $p=0.2$), assim como o tempo de acompanhamento por paciente (25.9 ± 32.7 vs 19.5 ± 21.1 , $p=0.23$). Observou-se um valor de iCCh maior em pacientes acompanhados em unidades de terapia intensiva.

A corrente sanguínea (31.4 vs 26%, $p=0.19$) foi o sítio de infecção primária com maior incidência neste estudo, já as infecções do Sistema Nervoso Central (3.1 vs 2%, $p=0.43$) e Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (2.6 vs 5%, $p=0.19$) constituíram as de menor frequência. A tabela 1 abaixo ilustra as características da população estudada, onde se percebe que os grupos comparados (G1 e G2) são homogêneos e estatisticamente semelhantes, a não ser pelo número de infecções do trato respiratório e geniturinário.

Tabela 1 – Características dos Pacientes Incluídos.

Características	Todos os pacientes (n=491)	Estratégia Otimizada (n=191)	Estratégia Convencional (n=300)	p-valor
Idade em anos	57.2±17.8	58.9±18.3	55.5±17.3	0.38
Sexo feminino	222 (45.2)	79 (41.3)	143 (47.7)	0.17
Unidade de Clínica Geral	122 (24.8)	54 (28.3)	68 (22.7)	0.33
Unidade de Terapia Intensiva	369 (75.2)	137 (71.7)	232 (77.3)	0.2
Sítio de Infecção (Primário)				
Corrente Sanguínea [£]	138 (28.1)	60 (31.4)	78 (26)	0.19
Sistema Nervoso Central	12 (2.4)	6 (3.1)	6 (2)	0.43
Trato Gastrointestinal	69 (14.1)	25 (13.1)	44 (14.7)	0.62
Pele e Partes Moles	37 (7.5)	14 (7.3)	23 (7.7)	0.89
Trato Respiratório ^{*£}	168 (34.2)	54 (28.3)	114 (38)	0.03
PAV [£]	20 (4.1)	5 (2.6)	15 (5)	0.19
Trato Geniturinário ^{*£}	47 (9.6)	27 (14.2)	20 (6.6)	0.01
iCCh Geral	-	2.6±2.3	2.7±2.4	0.2
Unidade de Clínica Geral	-	2.6±2.4	2.6±2.4	-
Unidade de Terapia Intensiva	-	2.8±1.8	3.0±2.3	-
Dias de Acompanhamento	-	25.9±32.7	19.5±21.1	0.23
Mortalidade Geral em 30 dias	-	52 (27.2)	114 (38)	<0.01
Unidade de Clínica Geral	-	42 (21.9)	99 (33)	<0.01
Unidade de Terapia Intensiva	-	10 (5.2)	15 (5)	<0.01

Legenda: dp (desvio padrão), PAV (Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica), iCCh (Índice de Comorbidade de Charlson), “*” (diferença foi estatisticamente significativa), “£” (variáveis incluídas para análise multivariada) e “-” (não se aplica).

Notas: Todas as variáveis foram reportadas como valores absolutos e porcentagem, a não ser quando especificadas. Idade, iCCh e dias de acompanhamento foram reportadas como média e dp (\pm).

3.2) Mortalidade em 30 dias

O RA de um evento fatal em 30 dias foi menor em G1 (27.2 vs 38%, $p < 0.01$). Pode-se afirmar que a Estratégia Otimizada contou com um risco relativo reduzido de morte (RR=0.72, IC95% 0.54~0.94).

Em outras palavras, houve uma RRA de 10.7% (IC95% 2.41~19.14) com a Estratégia Otimizada, de forma que este grupo pode ser considerado o mais efetivo do ponto de vista da redução da mortalidade em 30 dias.

3.3) Doses Diárias Definidas

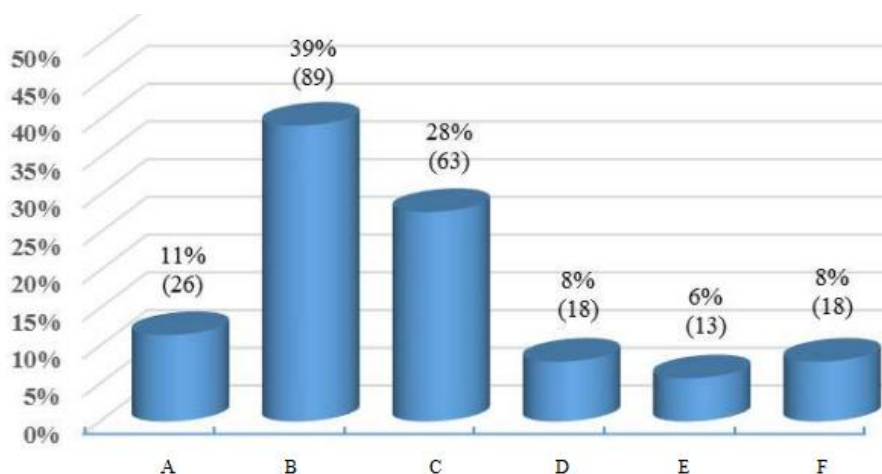
Houve um número significativamente menor de DDD/100 pacientes-dia no G1 em comparação com o G2 (417 ± 56.1 vs 557.2 ± 10.3 , $p < 0.01$), representando um consumo de antimicrobianos reduzido no grupo com a Estratégia Otimizada.

3.4) Intervenções Realizadas pela Estratégia Otimizada

No período avaliado, foram realizadas 291 intervenções em G1, as quais incluíram: 89 (39%) ajustes de dose (em sua maioria reduções de dose de acordo com a função renal), 63 (28%) suspensões de antimicrobianos, 31 (14%) descalonamentos ou escalonamentos da terapia antimicrobiana, 26 (11%) troca de antimicrobianos com espectros semelhantes e 18 (8%) antimicrobianos iniciados em pacientes sem tratamento prévio.

A figura 1 abaixo ilustra as intervenções realizadas pela Estratégia Otimizada para otimizar o uso de antimicrobianos.

FIGURA 1 – Intervenções realizadas pela Estratégia Otimizada.



Legenda: (A) troca de antimicrobiano para outro com espectro ou classe semelhante, (B) alteração da posologia, (C) suspensão, (D) início de terapia em pacientes sem tratamento, (E) escalonamento e (F) descalonamento.

3.5) Análise Multivariada

Ao todo, quatro topografias de infecção foram incluídas ao modelo de regressão de Cox para avaliar se poderiam prever, de forma independente, o risco de mortalidade em 30 dias.

As covariáveis incluídas foram: infecções de corrente sanguínea, trato respiratório, PAV e trato geniturinário.

A tabela 2, a seguir, demonstra que nenhum dos sítios de infecção primária puderam prever um risco aumentado de eventos fatais, considerando os valores de p e o intervalo de confiança de cada aHR.

Tabela 2 – Fatores de Risco de Mortalidade em 30 dias.

Topografia da Infecção	Número de Pacientes	aHR	IC95%	p-valor
Corrente Sanguínea	138	1.18	0.77~1.81	0.46
Trato Respiratório	168	0.95	0.64~1.41	0.80
PAV	20	0.52	0.27~1.01	0.53
Trato Geniturinário	47	1.30	0.70~2.43	0.41

Legenda: aHR (Hazard Ratio ajustado), IC95% (Intervalo de Confiança de 95%) e PAV (Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica).

4) DISCUSSÃO

4.1) *Mortalidade em 30 dias foi Menor na Estratégia Otimizada*

Este estudo demonstrou que a Estratégia Otimizada, a qual era constituída por uma intervenção com características mais pró-ativas, esteve relacionada com melhores desfechos clínicos.

Os achados desta pesquisa também foram observados em outros centros brasileiros, onde a atuação de um PURA também esteve associado a menores taxas de mortalidade ^[7]. Neste estudo foi encontrada uma redução semelhante da taxa de eventos fatais (12%). Atribuiu-se este efeito à redução do número de infecções por bactérias resistentes.

Algumas diferenças são notáveis ao serem comparados o presente estudo com os achados de Marra *et al.* ^[7], o qual não reportou o tempo de acompanhamento realizado por cada paciente incluído ao estudo, além do uso do escore de Apache.

Primeiramente, vale lembrar que o número de pacientes acompanhados e incluídos ao estudo pode influenciar diretamente o tamanho do desfecho final. Em outras palavras, quanto maior o tempo e a população estudada, maior a chance de encontrar um determinado evento. Tal fato poderia ser atenuado ao reportar o número de dias acompanhados por paciente, como demonstrado anteriormente na Tabela 1 do presente artigo, onde se demonstrou que não havia diferença estatística em relação ao tempo de acompanhamento por paciente incluído no estudo ^[7].

O escore de Apache avalia a performance dos pacientes por meio de um sistema de pontos e é extensamente utilizado na área de cuidados intensivos. Já no presente estudo, foi utilizado o iCCh ^[3] o qual é um escore validado para quantificar a morbidade de pacientes e ainda serve como fator preditor de mortalidade, apesar de não mensurar diretamente o quadro clínico de um paciente que necessita de cuidados intensivos.

Apesar desses contrastes, o estudo supracitado ^[7] é, sem dúvidas, uma iniciativa notável, especialmente por ter sido desenvolvido em uma instituição nacional. Dessa forma, ambos os estudos possuem validade externa a outros hospitais brasileiros que queiram desenvolver trabalhos semelhantes, o que poderá representar um importante avanço nos cuidados associados ao uso correto de antimicrobianos.

4.2) *Consumo Reduzido de Antimicrobianos e Intervenções Realizadas*

Além do impacto sobre a mortalidade em 30 dias, igualmente chama a atenção o consumo reduzido de doses no G1, o qual foi analisado por meio da variável DDD/100 pacientes-dia.

A redução do consumo de antimicrobianos pode ser explicada pelas intervenções realizadas em G1, onde foram observadas um grande número de ajustes de dose (redução de doses de acordo com a função renal) e suspensão de antimicrobianos.

Apesar de muitos serem os estudos que utilizam esta ferramenta validada para reportar o consumo de antimicrobianos ^[8], nenhuma pesquisa expressiva no Brasil ainda foi publicada a despeito da redução do número de Doses Diárias Definidas.

Para comparar e ilustrar este cenário com outros países, uma revisão sistemática constatou que a atuação de um PURA esteve associado a uma redução no número de

DDD entre 11 a 38%^[6]. No presente estudo, detectou-se um valor semelhante (-26%), corroborando, portanto, com os achados anteriores.

É importante frisar que apesar da redução de DDD pressupor uma redução no consumo de antimicrobianos e também correlacionar com o termo “redução de custos”, não se pode inferir que PURA são estratégias eficientes. Isso se deve ao fato de existir apenas 1 estudo publicado em 2009^[10] sobre custo-efetividade de PURA, onde são avaliados, por meio de análises de sensibilidade univariada (determinística) e multivariada (probabilística) se o resultado final de Relação Custo-Efetividade Incremental é modificado. Estudos de custo-efetividade ainda são a melhor forma de quantificar a eficiência de uma tecnologia, como os PURA^[10].

4.3) Análise de Viés: Variáveis de Confusão do Estudo

Ao serem analisados os pacientes incluídos neste estudo, observa-se uma homogeneidade em quase todas as variáveis comparadas entre os grupos, exceto acerca das infecções do trato respiratório e geniturinário. Outras topografias como as infecções de corrente sanguínea ($p=0.19$) e PAV ($p=0.19$) demonstraram uma tendência a se aproximar do valor de “p” considerado como estatisticamente significativo, o que poderia influenciar o resultado final do estudo.

Dessa forma, a análise multivariada permitiu inferir que as variáveis supracitadas (topografia do sítio de infecção primário) não impactaram o resultado do desfecho primário: mortalidade em 30 dias. Em outras palavras, o modelo final de regressão constatou que nenhum dos sítios de infecção foi considerado fator independente de risco de mortalidade (Tabela 2) e, portanto, não influenciaram o resultado final do estudo o qual contou com uma superioridade da estratégia otimizada sobre a convencional.

Por fim, vale ainda ressaltar que a mortalidade em 30 dias, a qual foi estatisticamente significativa entre os grupos, não foi incluída na análise multivariada exatamente por ser a variável de interesse a ser testada perante as topografias de infecção.

4.4) O Papel do Farmacêutico como Figura Central do Uso Racional de Antimicrobianos

Outro fato a ser enfatizado é a importância da atuação ética, multiprofissional e voltada às necessidades dos pacientes internados, de forma que a prática do farmacêutico ficou alinhada a um único objetivo terapêutico: prover a melhor assistência à saúde aos pacientes com diagnóstico de infecção por bactérias.

Vale ressaltar que em ambas as estratégias comparadas, o farmacêutico possui papel central na detecção e resolução de problemas relacionados a medicamentos associados ao uso de antimicrobianos. Tal profissional teve como característica a avaliação clínica dos pacientes e a articulação dos problemas encontrados, em especial com os infectologistas, os quais foram imprescindíveis para a discussão dos casos, troca de saberes e promoção do uso racional dessa classe de medicamentos.

Uma pesquisa prospectiva a qual também contou com uma intervenção de uma equipe multiprofissional e, cuja estrutura era semelhante ao do presente estudo, demonstrou que houve uma redução no número de infecções por enterobactérias

resistentes e por *Clostridium difficile*, um patógeno cujo processo infeccioso está diretamente associado ao uso excessivo de antimicrobianos ^[2].

Apesar de não ter sido utilizado o desfecho supracitado neste estudo, foi dada a preferência por um desfecho mais consistente, no caso, a mortalidade em 30 dias. Outrossim, a taxa de infecções por bactérias oportunistas ou o número de infecções ocasionados por bactérias multirresistentes ^[7] poderão ser investigados como oportunidades futuras para avaliar a atuação de diferentes estratégias de PURA.

4.5) Limitações do Estudo

Apesar dos achados positivos, este estudo não está isento de limitações e algumas delas merecem destaque para melhor interpretação da validade interna e externa dos principais resultados.

Em primeiro lugar, os estudos retrospectivos possuem o viés de utilizarem dados de documentação clínica, os quais sabidamente possuem vários problemas, em especial acerca da qualidade dos registros.

Além disso, os dados foram coletados e analisados apenas por um profissional, fato que possibilita uma coleta de dados homogênea, porém algumas entidades sugerem que estudos observacionais devem ser cegos aos pesquisadores ^[12].

Por fim, não se sabe até onde os indivíduos que receberam alta em menos de 30 dias morreram em outras instituições de saúde, uma vez que o sistema informatizado do hospital não permite esta integração de dados clínicos e epidemiológicos, no entanto, quaisquer achados de mortalidade superior a 30 dias podem não ser atribuídos diretamente ao processo infeccioso, mas a outras condições clínicas adjacentes.

5) CONCLUSÃO

A Estratégia Otimizada foi mais efetiva, de forma que a relevância deste achado se traduz em uma redução da mortalidade em 30 dias e um menor consumo de antimicrobianos. Observou-se também que tal estratégia tinha como principal característica a atuação considerada mais “ativa” e um maior número de ações de otimização da farmacoterapia antimicrobiana.

Neste contexto, apesar das diferenças, destaca-se que ambos os grupos estudados possuíam o papel central do farmacêutico como profissional que avalia e divide responsabilidades com outros profissionais da saúde, ilustrando, de forma concreta, a importância do uso racional de antimicrobianos e a contribuição multiprofissional para com o plano de cuidados dos pacientes internados.

Por último, é necessário que estudos futuros investiguem a contribuição de cada uma das intervenções realizadas, de forma que seja possível melhorar e redirecionar os processos de trabalho dos PURA que, de fato, estejam associados a melhores desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BANTAR, C.; SARTORI, B.; VESCO, E.; HEFT, C.; SAÚL, M.; SALAMONE, F.; OLIVA, M.E. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*, v. 37, p. 180-186, 2003.
- [2] CARLING, P.; FUNG, T.; KILLION, A.; TERRIN, N.; BARZA, M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*, v. 24, p. 699-706, 2003.
- [3] CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, v. 40, p. 373-383, 1987.
- [4] DAVEY, P.; BROWN, E.; CHARANI, E.; FENELON, L.; GOULD, I. M.; HOLMES, A.; RAMSAY, C. R.; WIFFEN, P. J.; WILCOX, M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, p. 1-208, 2013.
- [5] DELLIT, T. H.; OWENS, R. C.; MCGOWAN, J. E.; GERDING, D. N.; WEINSTEIN, R. A.; BURKE, J. P.; HUSKINS, W. C.; PATERSON, D. L.; FISHMAN, N. O.; CARPENTER, C. F.; BRENNAN, P. J.; BILLETER, M.; HOOTON, T. M. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases*, v. 44, p. 159-177, 2007.
- [6] KAKI, R.; ELLIGSEN, M.; WALKER, S.; SIMOR, A.; PALMAY, L.; DANEMAN, N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.*, v. 66, n. 6, p. 1223-30, 2011.
- [7] MARRA, A. R.; DE ALMEIDA, S. M.; CORREA, L.; SILVA, M. JR.; MARTINO, M. D.; SILVA, C. V.; CAL, R. G.; EDMOND, M. B.; DOS SANTOS, O. F. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control*, v. 37, p. 204-209, 2009.
- [8] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 2013. Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd>>. Acesso em: agosto de 2014.

[9] ROSA, R. G.; GOLDANI, L. Z.; SANTOS, R. P. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, v. 14, p. 286, 2014.

[10] SCHEETZ, M. H.; BOLON, M. K.; POSTELNICK, M.; NOSKIN, G. A.; LEE, T. A. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother.*, v. 63, n. 4, p. 816-25, 2009.

[11] VON ELM, E; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; POCOCK, S. J.; GÖTZSCHE, P. C.; VANDENBROUCKE, J. P.; STROBE INITIATIVE. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.*, v. 147, n. 8, p. 573–577, 2007.

[12] YEO, C. L.; WU, J. E.; CHUNG, G. W. T.; CHAN, D. S. G.; CHEN, H. H.; HSU, L. Y. Antimicrobial stewardship auditing of patients reviewed by infectious diseases physicians in a tertiary university hospital. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, v. 2, p. 29, 2013.