

Avaliação do perfil de uso de antimicrobianos em uma unidade de terapia intensiva após implementação do Programa *Stewardship*

Valéria Santos BEZERRA¹ , Danilo César BEDOR¹ , Danilo Ewerton OLIVEIRA², Renatha Danielle da SILVA², Geraldo Magno GOMES², Anderson Lucas de LAVOR², Letícia da Costa ARAÚJO², Diana Mendonça GUERRA², Vanessa Xavier BARBOSA², Davi Pereira de SANTANA¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil, ²Hospital da Restauração, Recife, Brasil

Autor correspondente: Bezerra VS, valeria_bvmc@hotmail.com

Submetido em: 15-12-2020 Reapresentado em: 03-05-2021 Aceito em: 04-05-2021

Revisão por pares: revisor cego e Lunara Teles Silva

Resumo

Objetivos: Avaliar o perfil de uso de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva (UTI), após implementação do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP). **Métodos:** estudo do tipo antes e depois da implementação do programa, realizado de janeiro a dezembro de 2018, envolvendo pacientes com mais de 18 anos, que estiveram internados na UTI, com solicitação de análise microbiológica para apoio diagnóstico de infecção presumida ou confirmada e em uso de antimicrobianos. Foram comparados os resultados dos períodos anterior e posterior à implantação do ASP (1º semestre/2018 versus 2º semestre/2018). Os dados secundários foram obtidos por meio de prontuários e *software* da unidade de estudo. Foi feita a caracterização da distribuição dos pacientes e monitoradas as variáveis: DDD/1000 pacientes-dia, internados na UTI, número de solicitações de tratamento, média de uso de antimicrobianos por paciente e proporção do consumo de antibióticos, obedecendo à categorização AWaRe. Para análise estatística, foram utilizados os testes t-Student com variâncias desiguais, t-Student com variâncias iguais e teste Mann-Whitney. **Resultados:** No total, 461 pacientes foram incluídos no estudo. Observou-se que o meropenem foi o antimicrobiano com maior DDD/1000 pacientes-dia em ambos os semestres avaliados ($696,67 \pm 120,95$ versus $481,08 \pm 145,23$), seguido da vancomicina ($316,50 \pm 59,89$ versus $311,71 \pm 89,52$). No período pós-intervenção do ASP, houve redução significativa da DDD/1000 pacientes-dia para os antibióticos Meropenem ($p = 0,020$) e Polimixina B ($p = 0,007$) e aumento para Piperacilina/Tazobactam. Observou-se um total de 1.605 solicitações de tratamento antimicrobiano em 2018, com redução significativa após intervenção do ASP ($147,50 \pm 16,63$ versus $120,00 \pm 18,34$, $p = 0,022$). Considerando a classificação AWaRe, os antibióticos mais utilizados em 2018, em ambos os semestres, corresponderam aos de "Vigilância" (64%), seguidos dos classificados como "Reserva" (21%) e por fim, os de "Acesso" (15%). **Conclusões:** os resultados apontaram a redução do uso de antimicrobianos, especialmente de antibióticos de amplo espectro, após a intervenção do ASP, o que era esperado, visto que esta é uma ferramenta importante no manejo da terapia antimicrobiana em pacientes acometidos por infecção em unidade de cuidados críticos.

Palavras-chave: gestão de antimicrobianos; resistência microbiana a medicamentos; anti-infecciosos.

Antimicrobial use assessment in an intensive care unit after Stewardship Program implementation

Abstract

Objective To assess the antimicrobial use profile in an intensive care unit after *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) implementation. **Method** A before-after implementation program conducted from January to December 2018, in patients admitted to ICU, older than 18 years and who had microbiological analysis to support diagnosis of presumed or confirmed infection and antibiotic use. Results from before and after ASP implementation period were compared (1º semester/2018 versus 2º semester/2018). Secondary data were obtained from hospital medical records and software of studied unit. Patient distribution was analyzed, and the following variables were monitored: DDD/1000 patients-day, admitted to the ICU, number of treatment requests, mean use of antimicrobials per patient, antibiotic consumption ratio, following the AWaRe classification. The t-Student test with unequal variances was used for statistical analysis, t-Student test with equal variances, and Mann-Whitney test. **Results** A total of 461 patients were included in the study. Meropenem was the most consumed antimicrobial in both semesters assessed (696.67 ± 120.95 versus 481.08 ± 145.23), followed by Vancomycin (316.50 ± 59.89 versus 311.71 ± 89.52) according to DDD/1000 patient-days. For ASP post-intervention period, a significant reduction in DDD/1000 patient-days was evidenced for Meropenem ($p = 0.020$) and Polymyxin B ($p = 0.007$). There was a significant increase in Piperacillin/Tazobactam variable in the post ASP period ($p = 0.034$). A total of 1,605 antimicrobial treatment requests were observed in 2018, with a significant reduction after ASP intervention (147.50 ± 16.63 versus 120.00 ± 18.34 , $p = 0.022$). Regarding the AWaRe classification, the most used antibiotics in 2018, in both semesters, corresponded to "Watch" (64%), followed by "Reserve" (21%) and finally, "Access" (15%). **Conclusion** The findings showed a reduction in antimicrobial use after ASP application, particularly broad-spectrum antibiotics, which was expected since this is an important tool in managing antimicrobial therapy in patients affected by infection in the care unit critics.

Key words: antimicrobial stewardship; drug resistance microbial; anti-infective agents.



Introdução

O tratamento antimicrobiano de infecções provou reduzir a morbidade e salvar vidas¹. No entanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem destacado o crescimento da resistência microbiana neste século como uma grave ameaça à saúde global²⁻³. Este problema resulta em infecções mais complicadas, aumento da mortalidade, maior tempo de internação hospitalar, comprometimento da profilaxia cirúrgica e de outros procedimentos, além de maiores custos associados⁴.

Cada vez mais é evidenciada a ocorrência de infecções decorrentes de microrganismos multidroga resistentes (MDR)⁵. Caso não seja tomada nenhuma medida efetiva, a perspectiva é que a mortalidade, nestes casos, alcance 10 milhões de pessoas até 2050⁶. A gestão do uso de antimicrobianos é indispensável para limitar o desenvolvimento da resistência³.

O *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) visa a otimização da farmacoterapia no tratamento de infecções, oferecendo aos pacientes terapia adequada, considerando indicação, dose e duração corretas, contribuindo para os melhores desfechos e prevenção de eventos adversos. Trata-se de uma abordagem organizacional para promover e monitorar o uso criterioso de antimicrobianos, preservando sua eficácia futura⁷. A gestão antimicrobiana corresponde a um conjunto de esforços e estratégias de melhoria da qualidade baseadas em evidências^{8,3}. A instituição do ASP tem gerado resultados satisfatórios do ponto de vista clínico, epidemiológico e econômico. Sua adoção deve ser impulsionada nas unidades de saúde, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)⁹.

Em UTI, o uso criterioso de antimicrobianos é desafiador, sobretudo pela gravidade dos pacientes e pelo perfil microbiológico destas unidades, caracterizado por patógenos MDR. Diante deste cenário complexo, o ASP pode contribuir com o uso adequado destes medicamentos e com melhores desfechos assistenciais. Considerando a era da resistência microbiana e prezando-se pela busca das melhores práticas, os programas de gestão de antimicrobianos tem sido uma ferramenta estratégica para este enfrentamento¹⁰. A prescrição empírica de antimicrobianos de amplo espectro tem aumentado progressivamente nos últimos anos e a medida do impacto do consumo destes medicamentos para a saúde pública e no meio ambiente é complexa e relevante, uma vez que o uso depende de uma série de ações estratégicas¹¹ e pode estar associado aos riscos de ocorrência de eventos adversos¹⁶. Este cenário sugere que intervenções efetivas são necessárias, a fim de se evitar o uso abusivo destas tecnologias em saúde, e o ASP corresponde a um modelo que tem se mostrado bem-sucedido¹², capaz de otimizar o uso, tão necessário ao enfrentamento da resistência¹³⁻¹⁵. O presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil de uso de antimicrobianos em UTI após implementação do ASP.

Métodos

Foi realizada um estudo do tipo antes e depois da realização do desenvolvimento do programa, no período de janeiro a dezembro de 2018, em um hospital escola, vinculado à rede do Sistema Único de Saúde (SUS), pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Trata-se de um hospital de cuidados agudos, que conta com 833 leitos e é referência em neurocirurgia e trauma multissistêmico, entre outras especialidades, localizado em Recife, Brasil.

O hospital possui uma UTI geral, com 28 leitos para o atendimento de pacientes adultos graves e dispõe de Protocolos Terapêuticos Escritos para o tratamento das principais Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e da comunidade. Esses protocolos são elaborados conjuntamente pelo Serviço de Farmácia Hospitalar e Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).

A amostra foi constituída por pacientes maiores de 18 anos, internados no ano de 2018, na UTI com diagnóstico de infecção presumido ou confirmado e solicitação de análise microbiológica como suporte diagnóstico, com isolamento ou não de microrganismos, fazendo uso de ao menos um antimicrobiano. Como critérios de exclusão considerou-se pacientes que por algum motivo não tiveram os resultados de cultura liberados no ano de 2018 ou que não foi possível a consolidação dos dados relacionados.

Em 2018 foi implantado o ASP na UTI. No primeiro semestre, foi criada a infraestrutura necessária para a implementação de elementos centrais do ASP, enquanto no segundo, houve a execução das ações. Sendo assim, o estudo foi dividido em duas fases: anterior à implantação (1º semestre/2018) e posterior à implantação (2º semestre/2018) e os resultados posteriormente comparados para aferição.

Na fase anterior à implementação foi aplicado *Check list* do *Centers for Disease Control* (CDC), adaptado, com finalidade de diagnóstico situacional. Identificou-se o perfil microbiológico de IRAS e as taxas de utilização de dispositivos invasivos, com participação do farmacêutico. Foi definida uma equipe multidisciplinar para padronização das ações, formada por especialistas em doenças infecciosas, infectologista, farmacêuticos e residentes de Farmácia, microbiologista, médicos intensivistas, enfermeiros e gestores. Foi elaborado protocolo para o tratamento empírico de infecções, com a participação de farmacêuticos. As ações foram divulgadas e a equipe treinada. Os farmacêuticos estiveram envolvidos ativamente na execução dos processos multidisciplinares: revisão diária da antibioticoterapia, da indicação, da posologia, diluição e administração, além do monitoramento farmacocinético (Vancocinemia - conduzida pela equipe de Farmácia, incluindo a solicitação laboratorial), descalonamento, suspensão de uso, visitas beira-leito, entre outras medidas de controle^{17,18}.

As variáveis monitoradas corresponderam a: Dose Diária definida (DDD) representada pela DDD/1000 pacientes-dia, internados na UTI, número de solicitações de tratamento antimicrobiano, média de uso de antimicrobianos por paciente e proporção do consumo de antibióticos, considerando-se a categorização AWaRe¹⁹. Esta classificação corresponde a uma ferramenta desenvolvida pela OMS para auxiliar na tomada de decisão sobre quais antibióticos usar e quando. Pode ser útil para reduzir a resistência microbiana e garantir o acesso. O objetivo geral é reduzir o uso de antibióticos do grupo de Vigilância e de Reserva que se referem a antibióticos mais cruciais e com maior risco de resistência. Esta categorização envolve especificamente antibióticos, por este motivo não se aplica aos demais antimicrobianos estudados¹⁹.

Quanto à distribuição dos pacientes estudados, estes foram agrupados em relação às características demográficas (idade e sexo), tipo principal de intervenção médica indicada para o controle da patologia, quanto a ser clínico ou cirúrgico, tempo de permanência hospitalar e mortalidade, considerando se o paciente possuía resultado de análise microbiológica positiva para microrganismo multidrogarresistente (MDR) ou não.



Os antimicrobianos que foram monitorados, e, portanto, alvos do ASP na UTI estudada, por possuírem importância clínica e epidemiológica, estavam sujeitos às medidas de gestão da CCIH. Foram acompanhados aqueles administrados aos pacientes durante sua permanência na UTI, independentemente de terem sido tratados com esses agentes antes ou após sua passagem pela UTI. A relação foi constituída por 22 antimicrobianos, sendo 19 antibióticos e 3 antifúngicos. A polimixina B, linezolida, tigeciclina e polimixina E, como antibióticos de Reserva, o meropenem, vancomicina, piperacilina/tazobactam, cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacino, levofloxacino, ceftazidima, teicoplanina e moxifloxacino como antibióticos de Vigilância e oxacilina, ampicilina, metronidazol, clindamicina e cefazolina, como antibióticos de acesso. Os antifúngicos corresponderam à micafungina, anfotericina B e fluconazol. A utilização desses antimicrobianos foi monitorada mês a mês, e por fim foi obtida a média mensal semestral.

Para o cálculo da DDD, cada antimicrobiano foi considerado individualmente, tendo em vista a atualização dos valores para pacientes adultos com peso médio de 70Kg, previstos pela OMS em 2019. Considerando a padronização da OMS, os resultados foram expressos em DDD por 1000 pacientes-dia e os antimicrobianos listados conforme a classificação *Anatomical-Therapeutic-Chemical* (ATC). Os dados de referência necessários para o acompanhamento, foram obtidos por meio do endereço eletrônico (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/), bem como do acervo documental da Farmácia Hospitalar da instituição e os valores de pacientes-dia, informados mensalmente pela CCIH.

Observou-se ainda a quantidade média de solicitações de tratamentos prescritos, enquanto os pacientes estavam sob os cuidados intensivos, bem como a média de uso destes medicamentos por paciente. A metodologia de contagem considerou o mês da solicitação do tratamento. Os resultados foram expressos em média mensal, considerando o semestre de avaliação (anterior e posterior à intervenção do ASP).

As variáveis referentes ao consumo de antimicrobianos foram calculadas de forma independente pelo Serviço de Farmácia Hospitalar por meio de *software* auxiliar. Foram utilizados dados secundários, obtidos por meio dos prontuários e *software* da referida unidade de estudo e organizados no Programa *Microsoft Excel*® para serem normalizados estatisticamente.

A análise estatística se deu por meio das medidas: média e desvio padrão, considerando o semestre ou o tipo de avaliação. Para a comparação entre os períodos, foram adotados os testes: t-Student com variâncias iguais, t-Student com variâncias desiguais ou Mann-Whitney. Quando os dados apresentaram distribuição normal, foi eleito o teste t-Student e quando esta hipótese de normalidade foi rejeitada, em pelo menos um dos períodos (semestres) analisados, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Adotou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade e o teste F de Levene para a identificação da igualdade de variâncias. O nível de significância adotado foi de 5%. O programa para obtenção dos cálculos correspondeu ao IMB SPSS na versão 23²⁰⁻²¹.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do respectivo hospital de estudo, segundo parecer nº 2.632.961 (CAAE: 84019418.4.0000.5198).

Resultados

De um total de 495 pacientes acompanhados, 461 pacientes atenderam aos critérios de inclusão. Destes, 232 foram assistidos no período 1º semestre de 2018 e 229, no 2º semestre, correspondendo a uma média mensal de $38,67 \pm 9,24$ e $38,17 \pm 5,23$ ($p = 0,910$), respectivamente. As variáveis demográficas e clínicas dos pacientes incluídos podem ser observadas na tabela 1.

A DDD média mensal, por 1000 pacientes-dia, internados na UTI do estudo, dos antimicrobianos monitorados, em ambos os períodos estudados está apresentada na tabela 2. O antimicrobiano mais utilizado, em ambos os semestres, foi o meropenem ($696,67 \pm 120,95$ versus $481,08 \pm 145,23$, $p = 0,020$), com redução significativa após intervenção do ASP.

O segundo antimicrobiano com maior DDD, em ambos os semestres estudados, foi vancomicina ($316,50 \pm 59,89$ versus $311,71 \pm 89,52$, $p = 0,915$). A polimixina B, terceiro antimicrobiano mais utilizado no período anterior à intervenção do ASP, passou a ser o quarto mais utilizado no segundo semestre, com redução significativa ($220,28 \pm 31,65$ versus $139,15 \pm 48,91$, $p = 0,007$). O antibiótico piperacilina/tazobactam também sofreu alteração importante de uso, tendo sido observado aumento significativo no período pós-intervenção do ASP ($65,98 \pm 73,04$ versus $147,86 \pm 37,05$, $p = 0,034$).

Tabela 1. Características dos pacientes e das internações na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no semestre anterior e no semestre posterior a implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP).

	Primeiro semestre Média ± DP	Segundo semestre Média ± DP	Valor de p
Nº médio de pacientes	38,67 ± 9,24	38,17 ± 5,23	$p^{(1)} = 0,910$
Média de idade (anos)	45,00 ± 2,61	43,17 ± 2,79	$p^{(1)} = 0,267$
Masculino (nº de pacientes)	23,83 ± 10,13	25,33 ± 5,28	$p^{(1)} = 0,754$
Feminino (nº de pacientes)	14,83 ± 7,05	13,00 ± 2,45	$p^{(1)} = 0,561$
Intervenção Clínica (nº de pacientes)	22,33 ± 7,99	12,33 ± 3,20	$p^{(2)} = 0,027^*$
Intervenção Cirúrgica (nº de pacientes)	16,33 ± 5,50	25,83 ± 3,87	$p^{(1)} = 0,006^*$
Mortalidade de todos os casos (nº de pacientes)	45,95 ± 9,51	43,63 ± 11,79	$p^{(1)} = 0,716$
Mortalidade dos casos com isolados de MDR (nº de pacientes)	52,03 ± 10,89	44,15 ± 12,10	$p^{(1)} = 0,263$
Permanência hospitalar de todos os casos (dias)	36,54 ± 5,98	34,87 ± 3,48	$p^{(1)} = 0,569$
Permanência Hospitalar dos casos com isolados de MDR (dias)	45,07 ± 6,13	44,39 ± 8,38	$p^{(1)} = 0,877$

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%; (1) Teste t-Student com variâncias iguais; (2) Teste t-Student com variâncias desiguais

Os resultados da DDD/1000 pacientes-dia estão expressos como média mensal do semestre avaliado, desvio padrão e valor de *p*. A disposição dos medicamentos na tabela obedeceu ao resultado da DDD/1000 pacientes-dia, correspondente ao segundo semestre, em ordem decrescente de valor.

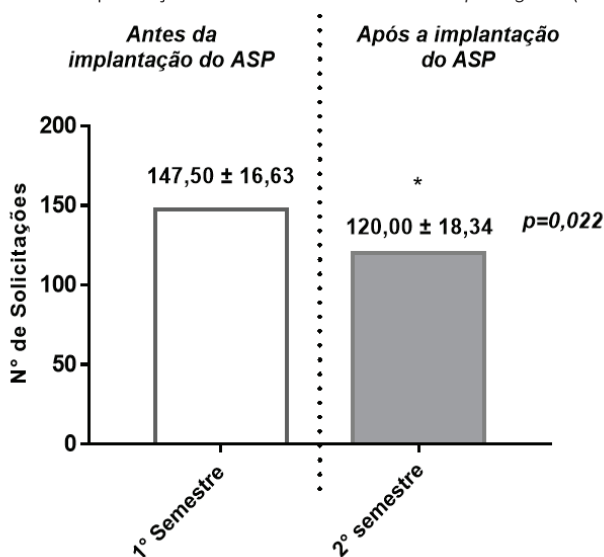
Foram evidenciadas 1605 solicitações de tratamento com antimicrobianos, ao longo de 2018, sendo 885 no período anterior à intervenção do ASP e 720, no período posterior. Observou-se redução significativa na quantidade média mensal, após implantação do programa ($147,50 \pm 16,63$ versus $120,00 \pm 18,34$, $p = 0,022$), conforme Figura 1.

Tabela 2. Estatística das variáveis relacionadas à média mensal da DDD/ 1000 pacientes-dia, internados na Unidade de Terapia Intensiva

Média mensal da DDD/1000 pacientes-dia por antimicrobiano			Primeiro semestre Média ± DP	Segundo semestre Média ± DP	Valor de p
Código ATC	Classificação AWARe	Antibióticos			
J01DH02	Vigilância	Meropenem	696,67 ± 120,95	481,08 ± 145,23	$p^{(1)} = 0,020^*$
J01XA01	Vigilância	Vancomicina	316,50 ± 59,89	311,71 ± 89,52	$p^{(2)} = 0,915$
J01CR05	Vigilância	Piperacilina e Tazobactam	65,98 ± 73,04	147,86 ± 37,05	$p^{(2)} = 0,034^*$
J01XB02	Reserva	Polimixina B	220,28 ± 31,65	139,15 ± 48,91	$p^{(2)} = 0,007^*$
J01CF04	Acesso	Oxacilina	138,61 ± 133,33	119,99 ± 97,70	$p^{(2)} = 0,788$
J01DE01	Vigilância	Cefepima	145,64 ± 80,82	119,16 ± 49,54	$p^{(2)} = 0,509$
J01DD04	Vigilância	Ceftriaxona	114,33 ± 49,72	83,09 ± 41,17	$p^{(2)} = 0,263$
J01GB06	Acesso	Amicacina	98,43 ± 23,11	77,44 ± 22,28	$p^{(1)} = 0,140$
J01XD01	Acesso	Metronidazol	26,98 ± 18,54	31,90 ± 24,30	$p^{(2)} = 0,702$
J01FF01	Acesso	Clindamicina	28,93 ± 28,88	17,07 ± 11,98	$p^{(2)} = 0,375$
J01MA02	Vigilância	Ciprofloxacino	10,90 ± 6,28	14,80 ± 15,06	$p^{(2)} = 0,571$
J01MA12	Vigilância	Levofloxacino	3,86 ± 9,46	11,78 ± 17,86	$p^{(3)} = 0,394$
J01XX08	Reserva	Linezolid	4,48 ± 7,14	8,26 ± 13,91	$p^{(3)} = 0,818$
J01DD02	Vigilância	Ceftazidima	0,00 ± 0,00	2,94 ± 4,71	$p^{(3)} = 0,394$
J01DB04	Acesso	Cefazolina	0,27 ± 0,65	1,28 ± 2,04	$p^{(3)} = 0,589$
J01XA02	Vigilância	Teicoplanina	0,00 ± 0,00	0,42 ± 1,03	$p^{(3)} = 0,699$
J01AA12	Reserva	Tigeciclina	4,37 ± 7,14	0,00 ± 0,00	$p^{(2)} = 0,165$
J01MA14	Vigilância	Moxifloxacino	3,29 ± 7,44	0,00 ± 0,00	$p^{(2)} = 0,304$
J01XB01	Reserva	Polimixina E	0,72 ± 1,77	0,00 ± 0,00	$p^{(3)} = 0,699$
Código ATC		Antifúngicos			
J02AC02		Fluconazol	114,99 ± 113,08	73,50 ± 58,93	$p^{(2)} = 0,444$
J02AX05		Micafungina	8,99 ± 11,71	1,92 ± 4,70	$p^{(3)} = 0,310$
J02AA01		Anfotericina B	0,61 ± 1,50	1,92 ± 3,36	$p^{(3)} = 0,699$

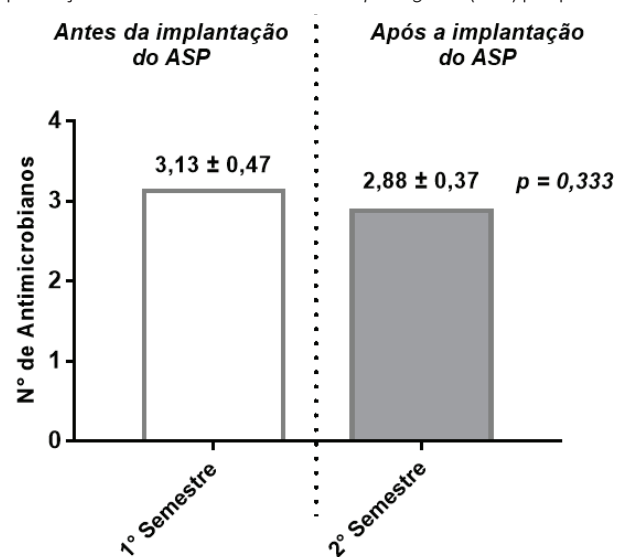
(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%; (1) Teste t-Student com variâncias desiguais; (2) Teste t-Student com variâncias iguais; (3) Teste Mann-Whitney; Os Antifúngicos não são categorizados segundo a AWARe, tendo em vista se tratar de uma classificação para antibióticos.

Gráfico 1. Média mensal de solicitações de antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva no semestre anterior e no semestre posterior a implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP).



*teste t-Student ($p < 0,05$).

Gráfico 2 - Média mensal de uso de antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva no semestre anterior e no semestre posterior à implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) por paciente.



*teste t-Student com variâncias iguais ($p < 0,5$).

As solicitações de tratamento envolvendo meropenem, ampicilina, polimixina B e piperacilina/tazobactam sofreram variações com significância, após comparação de ambos os semestres. O meropenem foi o mais solicitado, com diminuição importante da quantidade média mensal de solicitações no segundo semestre ($39,67 \pm 4,37$ versus $27,33 \pm 6,44$, $p = 0,003$). A ampicilina também foi menos solicitada, quando comparados os dois períodos, ($11,33 \pm 2,07$ versus $8,50 \pm 2,07$, $p = 0,039$), assim como a polimixina B ($16,67 \pm 2,50$ versus $9,33 \pm 2,80$, sendo $p = 0,001$). A piperacilina/tazobactam teve sua média mensal de solicitações aumentada no segundo período ($5,33 \pm 5,05$ versus $13,50 \pm 3,78$, sendo $p = 0,010$). Os resultados estão expressos na Tabela 3 com média mensal semestral, desvio padrão e valor de p . A disposição dos medicamentos obedeceu ao número de solicitações de tratamento correspondente ao segundo semestre, em ordem decrescente de quantidade.

Houve redução da quantidade média mensal de antimicrobianos utilizados por paciente, após intervenção do ASP, passando de $3,13 \pm 0,47$ para $2,88 \pm 0,37$ ($p = 0,333$), (Figura 2).

Obedecendo-se à categorização AWARe, foi identificado o padrão de consumo dos antibióticos, sem alteração proporcional importante ao longo do ano de 2018, mesmo após implantação do ASP. A maioria dos antibióticos solicitados correspondeu aos do tipo "Vigilância", totalizando 993 (64%) tratamentos, sendo 535 no período pré-intervenção e 458, no período pós-intervenção. Em seguida, vieram os antibióticos de "Reserva", que foram solicitados 326 (21%) vezes em 2018, sendo 191 casos registrados no primeiro semestre e 135, no segundo. Por fim, os antibióticos classificados como "Acesso", representaram o grupo prescrito com menor frequência, sendo 223 (15%) solicitações, 125 no período anterior à implantação do ASP e 98 no período posterior.

Tabela 3 - Solicitações de antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no semestre anterior e no semestre posterior à implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP).

Variáveis	Primeiro semestre Média ± DP	Segundo semestre Média ± DP	Valor de p
Código ATC	Média mensal de solicitação por antibiótico		
J01DH02	39,67 ± 4,37	27,33 ± 6,44	$p = 0,003^*$
J01XA01	31,00 ± 5,25	25,00 ± 6,48	$p = 0,109$
J01CR05	5,33 ± 5,05	13,50 ± 3,78	$p = 0,010^*$
J01DE01	14,33 ± 6,44	12,67 ± 7,84	$p = 0,696$
J01XB02	16,67 ± 2,50	9,33 ± 2,80	$p = 0,001^*$
J01GB06	11,33 ± 2,07	8,50 ± 2,07	$p = 0,039^*$
J01DD04	10,83 ± 3,76	7,83 ± 3,54	$p = 0,186$
J01XD01	3,83 ± 2,48	3,50 ± 3,08	$p = 0,841$
J01FF01	3,00 ± 2,00	2,00 ± 1,41	$p = 0,341$
J01CF04	2,50 ± 2,26	2,00 ± 1,79	$p = 0,680$
J01MA02	1,67 ± 0,82	1,33 ± 1,21	$p = 0,588$
Código ATC	Média mensal de solicitação por antifúngico		
J02AC02	4,67 ± 2,94	4,17 ± 2,14	$p = 0,743$
Média mensal de solicitação para os demais antimicrobianos	2,67 ± 1,37	2,83 ± 1,94	$p = 0,867$

*teste t-Student com variâncias iguais ($p < 0,5\%$)

Discussão

Os resultados mostraram redução da DDD para a maioria dos antimicrobianos monitorados na UTI estudada no período após a implantação do ASP. Pesquisas, também realizadas em hospitais 15, apresentaram resultados semelhantes aos nossos achados, demonstrando redução importante do consumo de antimicrobianos após intervenções efetivas, especialmente em unidades de terapia intensiva²²⁻²⁵.

A DDD é recomendada pela OMS, como indicador para o monitoramento da utilização de medicamentos, bem como para o desenvolvimento de pesquisa, sendo uma medida de referência para pacientes adultos²⁶. Estudo europeu também adotou esta medida para o monitoramento do consumo de antimicrobianos, como estratégia padronizada nos hospitais que implementaram o ASP²⁷. O meropenem foi o antimicrobiano com maior utilização durante o ano de 2018. Estudos realizados em UTIs identificaram os carbapenêmicos como os antibióticos com consumo mais representativo^{12,28-30}. A ocorrência de infecções provocadas por microrganismos MDR tem se tornado cada vez mais frequentes, influenciando o aumento do consumo de antibióticos de

amplo espectro. Dentre as bactérias de importância clínica, evidencia-se as gram-negativas produtores de ESBL, Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AmpC) e carbapenemase de espectro estendido. Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, também merecem destaque. Infecções provocadas por estes microrganismos, no contexto da saúde pública, devem ser consideradas, pois ocasionam o uso de antibioticoterapia de amplo espectro, permanência hospitalar prolongada, internamento em unidades críticas, como às que oferecem cuidados de terapia intensiva e ainda o uso de dispositivos invasivos⁵. O uso empírico de carbapenêmicos tem aumentado progressivamente nos últimos anos, sugerindo que intervenções efetivas são necessárias a fim de se evitar o uso abusivo desta classe de antibióticos, e o *Stewardship Program* corresponde a um modelo que tem mostrado ser bem-sucedido¹². O uso do meropenem, como mais prescrito, pode ter relação direta com o problema da resistência. A exposição a esta classe de antibióticos, cria uma pressão seletiva e acaba sendo um fator de risco para agravar o perfil de resistência microbiológica³¹. Mesmo o meropenem tendo maior utilização em ambos os semestres estudados, a implantação do ASP demonstrou alteração em seu consumo, resultando em redução significativa

no segundo semestre. Estudos tem identificado redução da DDD do meropenem após implantação do ASP³², assim como resultados similares, comparáveis aos constatados na presente pesquisa, evidenciando resultado positivo do ASP na utilização de antimicrobianos de amplo espectro (carbapenêmicos), com redução significativa da DDD³³. A identificação do impacto no consumo de meropenem foi constatada em pesquisa que demonstrou que é possível a substituição deste antibiótico por outras alternativas terapêuticas de menor espectro, e portanto a otimização do uso do arsenal farmacoterapêutico ainda disponível³⁴.

A redução da DDD do meropenem ocorreu de maneira simultânea ao aumento de consumo da Piperacilina/Tazobactam de acordo com os dados analisados. Estudo realizado em UTI italiana, também elucidou tendência à redução do uso de carbapenêmicos, paralelo ao aumento do uso de piperacilina/tazobactam, corroborando com os achados da presente pesquisa³⁵. A Vancomicina foi um dos medicamentos mais utilizados em ambos os semestres estudados. Resultados semelhantes sobre a predominância do uso de antimicrobianos de amplo espectro em UTIs foram encontrados em um estudo que avaliou o consumo destes medicamentos em um período de cinco anos²³. Tanto a piperacilina/ tazobactam²⁸ quanto a vancomicina³⁰, são relatadas na literatura como sendo amplamente utilizadas neste ambiente crítico, corroborando com nossos achados.

É importante destacar que a participação do farmacêutico no controle do uso de antimicrobianos tem resultado em impacto positivo e deve ser apoiada. A diminuição no uso de antimicrobianos, tem se mostrado diretamente relacionada à participação do farmacêutico no processo de cuidado³⁶. A redução do total de solicitações de tratamento foi significativa, após comparação de ambos os semestres. A média de uso de antimicrobianos por paciente, após intervenção do ASP, também diminuiu, passando a ser 2,88 para cada paciente. Outro estudo nacional constatou que 42,5% dos pacientes investigados recebeu, pelo menos, dois destes medicamentos, média aproximada a encontrada neste estudo³⁰.

Quanto ao perfil de utilização de antibióticos obedecendo à classificação AWaRe, os achados apontaram predominância dos medicamentos de Vigilância, seguidos dos classificados como sendo de Reserva e de Acesso. A estrutura AWaRe é uma métrica importante de monitoramento para o combate da resistência microbiana e visa a garantia do acesso a antibióticos eficazes³⁷. Esta classificação da OMS, desenvolvida em 2019, como recomendação de especialistas, funciona como uma ferramenta interativa de referência para que os países aprimorem o monitoramento de antibióticos e o uso ideal. Esta categorização em: Acesso, Vigilância e Reserva, ratifica a importância do (monitoramento do) uso adequado e o seu potencial de provocar resistência microbiana. Antibióticos que não possuem indicações baseadas em evidências também podem ser consultados neste banco de dados de modo a dar um direcionamento para as equipes. Os antibióticos de vigilância foram o mais utilizados na UTI investigada. Segundo a OMS, estes medicamentos possuem maior potencial de induzir resistência e engloba a maioria dos agentes de maior prioridade entre os antibióticos de importância crítica na prática clínica além de apresentam risco relativamente alto de seleção de resistência bacteriana. Estes, portanto, devem ser priorizados como ponto focal de *Antimicrobial Stewardship*, na terapia empírica de primeira ou segunda escolha para doenças infecciosas específicas¹⁹.

Segundo a OMS, em relatório que reuniu informações mundiais, referentes ao período de 2016 a 2018, correspondente a 65 países e regiões, a categoria "Acesso" representou mais de 50% dos antibióticos consumidos, enquanto os de "Vigilância" apresentaram variação (20 a 50%), dependendo do país. Já os de "Reserva" foram representados por menos de 2% do total de antibióticos utilizados pela maior parte dos países desenvolvidos³⁸. Este relatório não foi específico para pacientes submetidos a cuidados intensivos. Ainda assim, trata-se de uma medida de padronização que pode auxiliar no monitoramento do uso de antibióticos³³. Estudo multicêntrico transversal, desenvolvido em 56 países, envolvendo pacientes pediátricos internados, não especificamente na UTI, recebendo, pelo menos, um antibiótico no dia da pesquisa, constatou que o uso de antibióticos de reserva foi baixo em todos os países avaliados³⁸. Os resultados apontaram que não houve alteração estatisticamente significativa, considerando as variáveis tempo de permanência hospitalar e mortalidade, envolvendo ou não isolamento de microorganismos MDR, após comparação de ambos os semestres avaliados. Revisão sistemática relatou que após intervenção do ASP, foi observado menor uso de antimicrobianos, em pacientes acometidos por doenças infecciosas, sem provocar aumento da mortalidade e resultando ainda em redução do tempo de permanência hospitalar³⁹. Outros estudos também confirmaram que é possível redução do uso de antimicrobianos de amplo espectro, no manejo de doenças infecciosas, sem aumento da taxa de mortalidade, após implementação do ASP⁴⁰⁻⁴².

É preciso considerar que o estudo foi realizado em um único centro e apenas alcançou a UTI adulto geral. Assim, não é possível generalizar os respectivos achados. Outro aspecto relevante corresponde ao período de desenvolvimento da pesquisa, o que possivelmente limitou o número de pacientes e de achados relevantes. Apesar da similaridade no perfil demográfico dos pacientes estudados, variações no perfil clínico podem ter influenciado o padrão de consumo de antimicrobianos e alguns fatores de risco relacionados à aquisição de IRAS não foram avaliados. No entanto, cabe considerar que os pacientes foram tratados como expostos a esses riscos de maneira semelhante, em ambos os semestres estudados.

Conclusão

Os resultados obtidos sugerem que a intervenção do ASP na UTI foi uma boa estratégia para a melhoria do uso dos antimicrobianos no âmbito hospitalar, podendo ser uma medida fundamental para a otimização do manejo destes medicamentos em pacientes submetidos a cuidados intensivos. Ações como estas devem ser incentivadas e implementadas para que se consiga promover o uso otimizado de antimicrobianos e, portanto, atenuar o avanço da resistência, que representa uma ameaça à saúde pública global. O farmacêutico pode ser um grande aliado neste processo e junto à equipe assistencial, contribuir para a melhoria dos desfechos relacionados especialmente à prevenção e tratamento das IRAS. Estudos em outras instituições e por períodos mais prolongados são, contudo, necessários para permitir melhor avaliação dos resultados.

Fontes de financiamento

Declaramos que a pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.



Colaboradores

VS, participou da elaboração do projeto, coleta de dados, análise e interpretação dos resultados; redação do artigo e revisão crítica. DC, DESO, RDS, GMB, ALL, LCA, DMSA, VXB e DPS participaram da elaboração do projeto, revisão crítica e aprovação da versão final a ser publicada. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e assumem a responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Agradecimentos

Agradecemos principalmente aos pacientes, razão maior de nosso trabalho. A eles todo nosso respeito e reconhecimento. Agradecemos também a todos que contribuíram com a realização da presente pesquisa, que compõem o Serviço de Farmácia Hospitalar e Clínica, UTI, Laboratório de microbiologia, CCIH, bem como à alta liderança do hospital de estudo, por possibilitarem e colaborarem com a pesquisa.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse em relação a este artigo.

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: United States Department of Health and Human Services. Disponível em: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>. Acesso em: 13 de jan. 2020.
- World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-151548-1
- Pierce J, Apisarnthanarak A, Schellack N, *et al* Global antimicrobial stewardship with a focus on low-and middle-income countries. *Int J Infect Dis.* 2020; 96: 621-629. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.126>
- World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015. ISBN 978 92 4 150976 3.
- AGUILERA-ALONSO, D. *et al.* Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica (AEP-SEIP) sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes. In: *Anales de Pediatría.* Elsevier Doyma, v. 91, n. 5, p. 351. e1-351. e13., nov, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.08.002>
- ARANCIBIA, José Miguel. ESTRATEGIAS PARA EL USO DE ANTI-BIÓTICOS EN PACIENTES CRÍTICOS. *Revista Médica Clínica Las Condes*, v. 30, n. 2, p. 151- 159, mar-abri, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.03.001>
- Vickers R, Bassetti M, Clancy CJ, *et al* Combating resistance while maintaining innovation: the future of antimicrobial stewardship. *Future Microbiol.* 2019; 40 (15): 1331-1341. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0227>
- Haseeb A, Faidah HS, Al-Gethamy M, *et al* Evaluation of antimicrobial stewardship programs (ASPs) and their perceived level of success at Makkah region hospitals, Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2020; S1319-0164 (20): 30176-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.005>
- Kernéis S, Lucet JC. Controlling the diffusion of multidrug-resistant organism in intensive care units. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40 (4): 558-568. DOI: 10.1055/s-0039-1696980
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. *P T.* 2015 May;40(5):344-52. PMID: 25987823; PMCID: PMC4422635.
- Bungau S, Tit DM, Behl T, *et al* Aspects of excessive antibiotic consumption and environmental influences correlated with the occurrence of resistance to antimicrobial agents. *Current Opinion in Environmental Science & Health.* 2020; 19: 10224. DOI : 10.1016/j.coesh.2020.10.012
- Grau S, Fondevilla E, Echeverría-Esnal D, *et al* Widespread increase of empirical carbapenem use in acute care hospitals in Catalonia, Spain. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2019;37(1):36-40. DOI: 10.1016/j.eimce.2018.03.012
- Katsios CM, Burry L, Nelson S, *et al* An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care.* 2012; 16(6): R216. Doi:10.1186/cc11854
- Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, *et al* Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014;20(1):82-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12191>
- Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *International journal of antimicrobial agents.* 2015;45(3):262-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00751-4>
- Hagiya H, Kokado R, Ueda A, *et al* Association of adverse drug events with broad-spectrum antibiotic use in hospitalized patients: a single-center study. *Intern Med.* 2019; 58(18): 2621-2625. doi: 10.2169/internalmedicine.2603-18
- ANVISA. Plano Nacional para a prevenção e o controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Brasília, DF. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde, ANVISA; 2017.
- CDC. The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
- The 2019 WHO AwaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: World Health Organization; 2019. (WHO/EMP/IAU/2019.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* London (England): CRC press, 1991. ISBN 9780412276309
- Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics.* New York: Editora John Wiley & Sons, 1980. ISBN-10: 0471028673; ISBN-13: 978-0471028673



22. Onorato L, Margherita M, Federica C, *et al* The effect of an antimicrobial stewardship programme in two intensive care units of a teaching hospital: an interrupted time series analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020; 26 (6): 782. e1-782. e6, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/Antibiotics10030314>
23. Jover-Sáenz A, Ramírez-Hidalgo MF, Vidal MV, *et al* Antimicrobial Stewardship Program at a Tertiary Care Academic Medical Hospital: Clinical, Microbiological and Economic Impact. A 5-year temporary descriptive study. *Infection Prevention in Practice.* 2020; 100048. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100048>
24. Chowdhury SS, Sastry AS, Sureshkumar S, Cherian A, Sistla S, Rajashekar D. The impact of antimicrobial stewardship programme on regulating the policy adherence and antimicrobial usage in selected intensive care units in a tertiary care center- A prospective interventional study. *Indian J Med Microbiol.* 2020 Jul-Dec;38(3 & 4):362-370. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_20_326. PMID: 33154248.
25. Álvarez-Lerma F, Grau S, Echeverría-Esnal D, Martínez-Alonso M, Gracia-Arnillas MP, Horcajada JP, Masclans JR. A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Mar 27;62(4):e01825-17. doi: 10.1128/AAC.01825-17. PMID: 29339385; PMCID: PMC5913992.
26. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2021. Oslo, Norway, 20. Disponível em: < https://www.whocc.no/filearchive/publications/2021_guidelines_web.pdf> Acesso em: 03 de MAI. 2021. ISBN 978-82-8406-165-8
27. Binda F, Tebano G, Kallen MC, Ten Oever J, Hulscher ME, Schouten JA, Pulcini C. Nationwide survey of hospital antibiotic stewardship programs in France. *Med Mal Infect.* 2020 Aug;50(5):414-422. doi: 10.1016/j.medmal.2019.09.007. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31575446.
28. Balkhy HH, El-Saed A, El-Metwally A, Arabi YM, Aljohany SM, Al Zaibag M, Baharoon S, Alotman AF. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: a 33-month surveillance study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018 Dec 21;7:156. doi: 10.1186/s13756-018-0451-9. PMID: 30598819; PMCID: PMC6302414.
29. Locatelli DL, Blatt CR, Werlang MC. Conversion of intravenous to oral antibiotic therapy in an adult intensive care unit. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde.* 2020; 11(3):444. DOI: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2020.113.0444>
30. Porto APM, Goossens H, Versporten A, Costa SF; Brazilian Global-PPS Working Group. Global point prevalence survey of antimicrobial consumption in Brazilian hospitals. *J Hosp Infect.* 2020 Feb;104(2):165-171. doi: 10.1016/j.jhin.2019.10.016. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31678430.
31. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Dec;32(6):609-616. doi: 10.1097/QCO.0000000000000608. PMID: 31567571.
32. Faraone A, Poggi A, Cappugi C, Tofani L, Riccobono E, Giani T, Fortini A. Inappropriate use of carbapenems in an internal medicine ward: Impact of a carbapenem-focused antimicrobial stewardship program. *Eur J Intern Med.* 2020 Aug; 78:50-57. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.03.017. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32303455.
33. Chang YY, Chen HP, Lin CW, *et al* Implementation and outcomes of an antimicrobial stewardship program: Effectiveness of education. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2017; 80(6):353-9. DOI:10.1128/CMR.18.4.638-656.2005
34. García-Rodríguez JF, Bardán-García B, Peña-Rodríguez MF, Álvarez-Díaz H, Mariño-Callejo A. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Jan;38(1):161-170. doi: 10.1007/s10096-018-3408-2. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30367313.
35. Cappanera S, Tiri B, Priante G, Sensi E, Scarcella M, Bolli L, Costantini M, Andreani P, Sodo S, Martella LA, Francisci D. Educational ICU Antimicrobial Stewardship model: the daily activities of the AMS team over a 10-month period. *Infez Med.* 2019 Sep 1;27(3):251-257. PMID: 31545768
36. Ourghanlian C, Lapidus N, Antignac M, Fernandez C, Dumartin C, Hindlet P. Pharmacists' role in antimicrobial stewardship and relationship with antibiotic consumption in hospitals: An observational multicentre study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 Mar;20:131-134. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.07.009. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31323427.
37. Klein EY, Milkowska-Shibata M, Tseng KK, *et al* Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000–15: an analysis of pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30332-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30332-7)
38. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-151488-0
39. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 9;2(2):CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub4. PMID: 28178770; PMCID: PMC6464541.
40. Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 29;15:480. doi: 10.1186/s12879-015-1223-2. PMID: 26511839; PMCID: PMC4625716.
41. Hagiwara D, Sato K, Miyazaki M, Kamada M, Moriwaki N, Nakano T, Shiotsuka S, Tokushige C, Toh H, Kamimura H, Togawa A, Takata T. The impact of earlier intervention by an antimicrobial stewardship team for specific antimicrobials in a single weekly intervention. *Int J Infect Dis.* 2018 Dec;77:34-39. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.09.025. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292892.
42. Honda H, Murakami S, Tagashira Y, Uenoyama Y, Goto K, Takamatsu A, Hasegawa S, Tokuda Y. Efficacy of a Postprescription Review of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents With Feedback: A 4-Year Experience of Antimicrobial Stewardship at a Tertiary Care Center. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Nov 22;5(12):ofy314. doi: 10.1093/ofid/ofy314. PMID: 30555853; PMCID: PMC6289023.

