

## Programa *stewardship* de antimicrobianos de uso restrito em idosos: estudo de coorte em um hospital quaternário do Brasil

Angélica Caroline FERREIRA<sup>1</sup> , Thauane Pereira NUNES<sup>1</sup> , Maria Eduarda MORET<sup>1</sup> , José Marcos Sousa DOS SANTOS<sup>2</sup> ,  
Débora Bighinzoli SOUZA<sup>2</sup> , Andrea D'ávila FREITAS<sup>2</sup> , Paulo Porto FURTADO<sup>2</sup> , Marcia GARNICA<sup>2</sup> ,  
Julienne Martins ARAÚJO<sup>2</sup> , Natalia Zambão DA SILVA<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal Fluminense, Infectologista Complexo Hospitalar de Niterói, Niterói, Rio de Janeiro; <sup>2</sup>Complexo Hospitalar de Niterói, Niterói, Rio de Janeiro

Autor correspondente: Silva NZ, nzambao@chniteroi.com.br

Submetido em: 26-02-2023 Reapresentado em: 30-05-2023 Aceito em: 31-05-2023

Revisão por pares duplo-cego

### Resumo

**Objective:** The *stewardship* strategy refers to a consistent practice to promoting responsible antimicrobial use. Optimizing the use of antibiotics is critical to mitigating adverse effects and combating bacterial resistance. The pillars of an *stewardship* program include: i) clinical pharmacist and infectologist with expertise; ii) educational measures for prescribers, nurses and pharmacists; iii) prophylaxis and therapeutic protocol; iv) monitoring of indicators. In this scenario of antimicrobial rational use, the older population are more susceptible to infection because immunosenescence and, therefore, greater use of antimicrobials is expected. Thus, the aim of the present study is to evaluate the prescription compliance of antimicrobial whose use is restricted in a hospitalized elderly population. **Method:** observational, controlled study in a Brazilian hospital, from January 2021 to January 2022. Based on the electronic antimicrobial form, the compliance of the prescriptions was evaluated. The definition used for elderly corresponded to individuals over 60 years old, according to the Brazilian Nation Principles for Older Persons, ordinance number 2528, of October 2006. Restricted drugs were considered: carbapenems, polymyxin, ceftazidime-avibactam, linezolid, tigecycline, ceftaroline, echinocandins and amphotericin. **Results:** A total of 1.688 requests for restricted use were received, of which 53% corresponded use in elderly group. Neutropenic fever was more common in young people and the inpatient unit was the sector with the highest percentage of antimicrobials. Furthermore, teicoplanin was the main drug that required intervention. **Conclusion:** Faced with the increase in bacterial resistance, the rational use of antimicrobials is extremely important, especially in older age group.

**Key-words:** elderly, *stewardship*, rational use of drugs, patient care

## Stewardship program for restricted use of antimicrobials in the elderly: a cohort study in a quaternary hospital in Brazil

### Abstract

**Objetivo:** A estratégia denominada *stewardship* refere-se a um conjunto de intervenções coerentes direcionadas a promover o uso responsável de antimicrobianos. A otimização do uso de antibióticos é fundamental para tratar de forma correta as infecções, mitigar efeitos adversos aos pacientes e combater a resistência bacteriana. Os pilares de um programa de *stewardship* incluem: i) farmacêutico clínico e infectologista com expertise; ii) medidas educativas aos prescritores, enfermeiros e farmacêuticos; iii) protocolos de profilaxia e terapia estruturados, iv) monitorização de indicadores. Nesse cenário de uso racional de antimicrobianos, os idosos são a população mais suscetível a infecção pela imunosenescência e, portanto, espera-se maior uso de antimicrobianos. Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a conformidade da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em uma população idosa hospitalizada. **Método:** estudo observacional, conduzido em um hospital no Rio de Janeiro, Brasil, de janeiro de 2021 a janeiro de 2022. A partir do formulário eletrônico de requisição de antimicrobianos, a conformidade das prescrições era avaliada. A definição utilizada de idoso correspondeu a indivíduos acima de 60 anos, segundo critérios da Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, Portaria nº 2528, de outubro de 2006. Foram considerados fármacos de uso restrito: carbapenêmicos, polimixina, ceftazidima-avibactam, linezolida, tigeciclina, ceftarolina, equinocandinas e anfotericinas. Resultados: Um total de 1.688 requisições de antimicrobianos de uso restrito foram recebidas, dessas 53% corresponderam a uso em idosos. Neutropenia febril foi mais comum em jovens e unidade de internação foi o setor com maior percentual de antimicrobianos. Outrossim, teicoplanina foi o principal fármaco que necessitou de intervenção. **Conclusão:** Frente ao aumento da resistência bacteriana, é de extrema importância o uso racional dos antimicrobianos, principalmente nas faixas etárias mais elevadas.

**Palavras chaves:** Idosos, *Stewardship*, uso racional de medicamentos, assistência ao paciente



## Introdução

O conceito de One Health no cenário da resistência microbiana é definido como um esforço colaborativo de vários profissionais das ciências da saúde, juntamente com disciplinas e instituições relacionadas, seja local, nacional e mundialmente, para alcançar a saúde ideal para pessoas, animais domésticos, vida selvagem, plantas e meio ambiente. Diversos esforços têm sido lançados para mitigar a resistência microbiana como uma crise de saúde pública global<sup>(1)</sup>. A resistência antimicrobiana aumenta o custo da atenção médica com estadias mais longas em hospitais e necessidade de cuidados mais intensivos.

Se nenhuma medida for tomada, até 2050, cerca de 500.000 pessoas vão morrer em decorrência de infecções por bactérias resistentes. Diante desse cenário, a Organização Mundial da Saúde (OMS) promove à conscientização e compreensão antimicrobiana para incentivar melhores práticas<sup>(2)</sup>.

Nesse sentido, programas multidisciplinares de *Stewardship* de antimicrobianos têm sido implantados mundialmente com o intuito de aprimorar a prescrição a partir da utilização racional desses medicamentos. Essa proposta tem como base utilização do fármaco adequado a topografia infecciosa, na dose correta, pelo tempo correto e respeitando o espectro antimicrobiano<sup>(3)</sup>.

Sabidamente, os idosos, devido às alterações morfofisiológicas próprias do envelhecimento, frequentam mais os serviços de saúde e, conseqüentemente, são submetidos a uma maior exposição aos antimicrobianos<sup>(4)</sup>. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), cerca de 33,7% da população brasileira será composta por indivíduos idosos em 2060<sup>(5)</sup>. Portanto, estimular e implementar programas de *Stewardship* de pacientes acima de 60 anos é essencial para tornar segura e precisa a prescrição de antimicrobianos para essa população. Isto posto, neste estudo objetivou-se avaliar a conformidade da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em uma população idosa hospitalizada e assim discutir e promover melhores práticas de uso de antimicrobianos.

## Métodos

Este estudo descritivo representa uma revisão retrospectiva de um único centro hospitalar quaternário de ensino da região metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil. A unidade hospitalar realiza 9.000 atendimentos/mês na emergência, dispõe de 300 leitos e 4 unidades de terapia intensiva adulta. Em dezembro de 2020 foi implementado o programa de *Stewardship* na unidade hospitalar. Por definição, um programa de *Stewardship* de antimicrobianos é um conjunto de ações que promovem o uso ideal de antimicrobianos de forma a garantir os acessos sustentável a uma terapia eficaz ao paciente e reduzir desfechos desfavoráveis. Os principais objetivos deste programa deve ser garantir a eficácia terapêutica dos tratamentos antimicrobianos, minimizar a ocorrência de eventos adversos, reduzir a incidência de resistência bacteriana, reduzir tempo de internação, assim como diminuir custos relacionados ao tratamento desnecessário<sup>(6)</sup>.

De acordo com a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde de 2017 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), a equipe de *Stewardship* deve ser composta idealmente por: Médico(a) Infectologista dedicado a atividade;

Farmacêutico(a) Clínico(a) dedicado a atividade, alta gestão institucional, representante do serviço de controle de infecção hospitalar, representante da equipe médica, representante da equipe de enfermagem, laboratório de Microbiologia, tecnologia da informação, e coordenações de setores estratégicos para o uso de antimicrobianos como unidades de terapia intensiva, centro cirúrgico e unidades de internação<sup>(7)</sup>.

Todas as recomendações de terapia antimicrobiana descritas nos protocolos assistenciais foram baseadas em evidências científicas das Sociedades de Infectologia Brasileira, Americana e Europeia.

O grupo de observação consistiu de pacientes adultos acima de 60 anos e o grupo controle foi composto de indivíduos entre 18 e 59 anos, internados em regime hospitalar, que tenham recebido antibioticoterapia de uso restrito de janeiro de 2021 a janeiro de 2022. Foram excluídos pacientes que evoluíram com óbito ou transferidos sem a validação da prescrição pela equipe do *Stewardship* ou aqueles sem dados suficientes para análise estatística. Todas as características epidemiológicas foram comparadas de acordo com a faixa etária. As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções.

A partir da avaliação do formulário de requisição de antimicrobianos, os profissionais vinculados ao *Stewardship* avaliavam: i) necessidade de escalonamento ou descalonamento da terapia empírica ou direcionada de acordo com perfil microbiológico da unidade e de acordo com resultados de cultura; ii) possibilidade de ajuste na duração; iii) checagem de dose e interações medicamentosas; iv) troca de terapia venosa para oral e/ou v) descontinuidade do fármaco.

Após a consulta ao formulário e revisão de prontuário, foi construído um banco de dados em Excel contendo os seguintes dados: nome, idade, gênero, setor de internação, mês de avaliação, ano de avaliação, antimicrobiano prescrito, topografia infecciosa, culturas coletadas e respectivos resultados, bem como a avaliação da equipe do *Stewardship*, tipo de intervenção necessária, se a intervenção foi aceita pela equipe assistente. As intervenções eram feitas por via telefônica, anotação em prontuário, e em última instância notificação em sistema para qualidade hospitalar.

Foram considerados antimicrobianos de uso restrito terapêuticos: meropenem, ertapenem, ceftazidima + avibactam (torgena), polimixina b, linezolida, tigeciclina, teicoplanina e ceftarolina<sup>(8)</sup>. De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para países em desenvolvimento, foram considerados pacientes idosos aqueles com idade superior a 60 anos e muito idosos com idade superior a 80 anos<sup>(9)</sup>. Em relação às síndromes clínicas avaliadas, foi considerada topografia indeterminada aquela em que não se conseguiu determinar mesmo após investigação exaustiva. O estudo está inserido no projeto *Stewardship*, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o número CAAE: 47504821.0.0000.5455.

## Resultados

Houve 14.068 hospitalizações durante o período do estudo; 5.282 (37,5%) foram em pacientes idosos. Um total de 1.688 requisições de antimicrobianos de uso restrito foram recebidas, dessas 1.438 (901 em idosos e 537 em adultos jovens) foram incluídas para análise em um cenário de 649 pacientes. Indivíduos do gênero masculino corresponderam a 51% (35,7% idosos x 20,5% adultos jovens) e uso de antimicrobiano em neutropenia febril e infecção abdominal foram fator protetor para idosos (OR 0,43 e 0,40). As características epidemiológicas e clínicas são descritas na tabela 1.



**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas dos pacientes que utilizaram antimicrobianos de uso restrito, período de janeiro de 2021 a janeiro de 2022, n=649

Paciente, n(%)	Total		OR	95% IC	p Valor
	Idoso	Adulto Jovem			
Gênero					
Masculino	232(35.7)	133(20.5)	0.83	0.60 - 1.15	0.28
Feminino	192(29.5)	92 (14.1)			
Mediana de Idade (anos)	75 (60 - 102)	44 (19 - 59)			
Síndrome Clínica					
Trato respiratório	133(31)	59(26)	1.28	0.89 - 1.84	0.17
Trato urinário	48(11)	16(7)	1.66	0.92 - 3.0	0.08
Infecção Primária de Corrente Sanguínea	41(10)	17(8)	1.30	0.72 - 2.36	0.36
Pele e partes moles	25(6)	10(4)	1.34	0.65 - 2.85	0.43
Neutropenia Febril	22(5)	27(12)	0.40	0.22 - 0.72	< 0.001
Abdominal	19(4)	22(10)	0.43	0.22 - 0.81	0.008
Sistema nervoso central	4(1)	2(1)	1.06	0.19 - 5.84	0.94
Outros	132(31)	72(32)	0.96	0.67 - 1.35	0.82

Nota: Outros: agrupadas topografias não contempladas nas anteriores

A maioria das prescrições de antimicrobianos de uso restrito ocorreu na unidade de internação, seguido do CTI geral, CTI Covid-19. A conformidade na prescrição foi maior em adultos jovens quando comparado a idosos (56% x 66%). Ademais, os principais motivos de intervenção foram duração prolongada, necessidade de escalonamento e uso empírico de espectro

maior que o necessário. Quando analisados especificamente os antimicrobianos, as maiores taxas de inadequação foram encontradas nas prescrições de teicoplanina na população acima de 60 anos, assim como houve maior dificuldade de ajuste de terapia após a intervenção do infectologista para idosos. Tais dados são descritos na tabela 2.

**Tabela 2.** Características das prescrições de uso restrito, período de janeiro de 2021 a janeiro de 2022, n= 1.688

Prescrição, n(%)	Total		OR	95% IC	p Valor
	Idoso	Adulto Jovem			
Setor da prescrição					
Unidade de Internação	242(27)	109(20)	1.42	1.09 - 1.83	0.007
CTI GERAL	223(25)	78(15)	1.93	1.45 - 2.57	< 0.001
CTI Covid-19	193(21)	118(22)	0.96	0.74 - 1.25	0.80
CTI Cardiológico	100(11)	35(7)	1.79	1.19 - 2.67	0.003
Unidade de Transplante	71(8)	118(22)	0.30	0.22 - 0.41	< 0.001
CTI Neurológico	40(4)	57(11)	0.39	0.25 - 0.59	< 0.001
CTI Pós Operatório	32(3.5)	22(4)	0.86	0.49 - 1.49	0.59
Avaliação					
Conforme	509(56)	352(66)	0.68	0.54 - 0.85	< 0.001
Não conforme	392(44)	185(34)			
Motivo intervenção não conformidade					
Duração	61(16)	48(26)	0.73	0.49 - 1.09	0.13
Descalonamento	54(14)	44(24)	0.71	0.47 - 1.07	0.10
Espectro	50(13)	27(15)	1.10	0.68 - 1.79	0.67
Sem infecção	36(9)	23(12)	0.91	0.53 - 1.56	0.75
Tratamento empírico	38(10)	19(10)	1.20	0.68 - 2.10	0.52
Tratamento direcionado	71(18)	34(18)	1.26	0.82 - 1.93	0.27
Outros	82(21)	10(5)			
Antimicrobiano não conforme					
Meropenem	149(38)	71(38)	1.30	0.95 - 1.76	0.09
Teicoplanina	101(25.8)	42(23)	1.48	1.02 - 2.16	0.03
Polimixina B/ Colistina	30(7.7)	16(9)	1.12	0.60 - 2.07	0.71
Equinocandinas	33(8)	18(10)	1.09	0.61 - 2.00	0.75
Outros	79(20)	38(21)			
Intervenção aceita					
Meropenem	70(47)	40(56)	0.72	0.63 - 0.82	< 0.001
Teicoplanina	38(38)	42(100)	0.69	0.60 - 0.79	< 0.001
Polimixina B/ Colistina	12(40)	9(56)	0.70	0.61 - 0.80	< 0.001
Equinocandinas	15(45)	9(50)	0.60	0.50 - 0.72	< 0.001

Nota: CTI: centro de terapia intensiva



## Discussão

Os dados apresentados no presente estudo são de extrema importância pela busca de uso racional de antimicrobianos na população idosa brasileira. Esses achados precisam ser discutidos no contexto da mudança demográfica mundial e brasileira. A incidência maior de pacientes jovens com neutropenia febril e quadro abdominal pode ser explicada pelo hospital ser um centro de referência de transplante de medula óssea e oncologia do estado do Rio de Janeiro, recebendo muitos pacientes jovens com doença oncohematológica.

De forma surpreendente, o grande percentual de antimicrobianos de uso restrito na população idosa foi na unidade de internação. Esses dados sugerem reflexão nas políticas institucionais e públicas de cuidados paliativos na população idosa. O aumento da esperança de vida e as alterações associadas na morbidade em fim de vida prevê grandes desafios para cuidados de saúde<sup>(10)</sup>.

A população acima de 60 anos teve maior número de prescrições inadequadas. Esse dado se assemelha a estudos realizados previamente. Em 2003, na França, Zahar e colaboradores apontaram 35% de inadequação nas prescrições de antimicrobianos<sup>(11)</sup>. Na Turquia, um estudo realizado por Tunger e colaboradores, no ano 2000, em um hospital universitário apontou um índice de 54,3% de prescrições inadequadas<sup>(12)</sup>. A alta taxa de inadequação encontrada tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento deve ser compreendida no contexto da dificuldade diagnóstica de sepse em pacientes idosos. Nesse quadro, uma das manifestações mais comumente encontradas é a febre. No entanto, à medida que envelhecem, os indivíduos tendem a reduzir a temperatura corporal e a febre passa a não compor o quadro apresentado pelo paciente em mais de 50% dos casos de sepse, tornando o diagnóstico mais difícil<sup>(13)</sup>.

A duração prolongada foi a principal razão de inconformidade. Embora a maioria das infecções bacterianas possam ser tratadas com esquema de 7 dias de duração, o tratamento tende a ter maior período de duração, e esse fato é mais influenciado pela decisão médica do que pelo perfil do paciente. Análise das prescrições em instituições de longa permanência do Canadá apontou que aqueles profissionais que prescrevem antimicrobianos por mais de 7 dias eram do gênero masculino, médicos generalistas com mais de 30 anos de prática clínica<sup>(14)</sup>. Esses dados reforçam a importância nos programas de *Stewardship* de intervenções baseadas em educação continuada.

A baixa aceitação das intervenções por parte dos prescritores para indivíduos idosos pode ser explicada: i) pela história anterior de hospitalização e/ou colonização por bactérias resistentes nessa população, ii) maior gravidade da doença em idosos no momento da intervenção, bem como iii) relutância em descontinuar antibióticos de amplo espectro com melhora clínica, mesmo na presença de dados de cultura para apoiar o descalonamento<sup>(15-16)</sup>.

Um importante detrator em pacientes idosos foi a prescrição de teicoplanina. O princípio básico da terapia antimicrobiana é a determinação do agente causal da infecção e do seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, devendo o diagnóstico ser embasado em resultados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais<sup>(17)</sup>. Os principais microrganismos identificados em infecções em idosos são Gram-negativos entéricos<sup>(18)</sup>. Diante disso, um dos pilares de programas de *Stewardship* é a terapia empírica baseada em protocolos institucionais que respeitem o perfil microbiológico local. Terapia empírica aderente a diretriz é associada a redução relativa do risco de mortalidade<sup>(19)</sup>.

## Conclusão

Diante do exposto, a principal limitação do estudo foi ter sido conduzido em um único centro. Portanto, os achados podem não ser generalizados para outros hospitais do Brasil. Além disso, a presente coorte não avaliou o desfecho. Outros estudos devem ser conduzidos para relacionar o impacto da prescrição inadequada de antimicrobianos e óbito em idosos. No entanto, o presente estudo fornece informações úteis para auxiliar a compreensão do efeito do aumento da expectativa de vida dos brasileiros no que tange a prescrição de antimicrobianos de uso restrito e melhora o gerenciamento dos programas de *Stewardship* para a população idosa.

## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização, e os custos foram de inteira responsabilidade dos pesquisadores.

## Colaboradores

ACF, TPN, MEMM: Coleta dos dados; JMSS e DBS: concepção do projeto e análise dos dados, ADF, PRPF, MG, JMA e NCZS: revisão dos dados, redação do artigo.

## Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. O'Neill, Jim, Book review: Tackling drug-resistant Infections Globally, Archives of Pharmacy Practice, v. 7, n. 3, p. 110, 2016. doi:10.4103/2045-080X.186181
2. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: A One Health Perspective. Microbiol Spectr. 2018 Mar;6(2). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
3. Fishman N. Antimicrobial stewardship. Am J Infect Control. 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S55-63; discussion S64-73. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.237.
4. Castro MS, Pilger D, Ferreira MBC, Kopittke L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. Rev Saúde Pública 2002; 36(5):553-8. doi: 10.1590/S0034-89102002000600003.
5. Ministério da Saúde. TabNet Win32 3.0: Projeção da População do Brasil por sexo e idade simples: 2000-2060, Datasus.gov.br, disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopbr.def>. acesso em: 23 set. 2022.
6. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, et.al. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. Clin Microbiol Infect. 2020 Apr;26(4):447-453. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.007.
7. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Avaliação Nacional dos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Adulto dos Hospitais Brasileiros. Brasil. 2019.



8. World Health Organization. WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.04).
9. World Health Organization (WHO) (2002) Active Ageing – A Policy Framework. A Contribution of the World Health Organization to the second United Nations World Assembly on Aging. Madrid, Spain, April, 2002.).
10. Voumard R, Rubli Truchard E, Benaroyo L, et.al. Geriatric palliative care: a view of its concept, challenges, and strategies. *BMC Geriatr.* 2018 Sep 20;18(1):220. doi: 10.1186/s12877-018-0914-0.
11. Zahar JR, Ghaffari P, Kamga I, et.al. Audit des prescriptions antibiotiques dans un service de maladies infectieuses. A prospective and observational survey [Audit on antibiotic prescriptions in a department of infectious diseases]. *Presse Med.* 2003 Aug 9;32(26):1208-12.
12. Tünger O, Dinç G, Ozbakkaloglu B, et.al. Evaluation of rational antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 Jul;15(2):131-5. doi: 10.1016/s0924-8579(00)00158-8.
13. Kingren MS, Starr ME, Saito H. Divergent Sepsis Pathophysiology in Older Adults. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Dec;35(16):1358-1375. doi: 10.1089/ars.2021.0056.
14. Daneman N, Gruneir A, Bronskill SE, et.al. Prolonged antibiotic treatment in long-term care: role of the prescriber. *JAMA Intern Med.* 2013 Apr 22;173(8):673-82. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3029.
15. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Manual de Boas Práticas na Prescrição de Antimicrobiano. Disponível em: [https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-uftm/documentos/manuais/copy\\_of\\_\\_ManualdeBoasPraticasnaPrescriodeAntimicrobianos\\_v3final.pdf](https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-uftm/documentos/manuais/copy_of__ManualdeBoasPraticasnaPrescriodeAntimicrobianos_v3final.pdf), acesso em 02 de janeiro de 2023.
16. da Silva NCZ, da Rocha JA, do Valle FM, et.al. The impact of ageing on the incidence and mortality rate of bloodstream infection: A hospital-based case-cohort study in a tertiary public hospital of Brazil. *Trop Med Int Health.* 2021 Oct;26(10):1276-1284. doi: 10.1111/tmi.13650.
17. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, et.al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):847-856. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7. Epub 2016 Mar 3. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):768.
18. Takamatsu A, Yao K, Murakami S, et.al. Barriers to Adherence to Antimicrobial Stewardship Postprescription Review and Feedback For Broad-Spectrum Antimicrobial Agents: A Nested Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Jul 17;7(8):ofaa298. doi: 10.1093/ofid/ofaa298.
19. Wee LE, Chung SJ, Tang SLS, et.al. Who listens and who doesn't? Factors associated with adherence to antibiotic stewardship intervention in a Singaporean tertiary hospital. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 Sep;22:391-397. doi: 10.1016/j.jgar.2020.04.006.