

## **Programa Stewardship de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva adulto: Uma revisão integrativa**

**Adult Intensive Care Unit antimicrobial Stewardship program: An integrative review**

**Programa de administración de antimicrobianos en la Unidad de Cuidados Intensivos para adultos:  
Una revisión integradora**

Recebido: 15/05/2024 | Revisado: 28/05/2024 | Aceitado: 30/05/2024 | Publicado: 01/06/2024

**Luana Cristina Maia de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1514-3457>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: [luanacrismaia@outlook.com](mailto:luanacrismaia@outlook.com)

**Lizziane Kretli Winkelstroter Eller**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9352-2630>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: [lizzianekretli@gmail.com](mailto:lizzianekretli@gmail.com)

**Adriano Messias de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9462-6503>  
Hospital Regional de Presidente Prudente, Brasil  
E-mail: [adrianohrpp@gmail.com](mailto:adrianohrpp@gmail.com)

### **Resumo**

Pacientes internados em UTI estão mais propensos a adquirir infecções relacionadas à saúde devido ao seu quadro clínico grave e o uso inadequado dos antimicrobianos que pode acarretar no aumento de resistência bacteriana. Neste contexto, uma estratégia para o controle da resistência bacteriana é o Antimicrobial Stewardship definido como intervenções coordenadas para diminuir o uso inadequado dos antimicrobianos, reduzir o desenvolvimento de resistência e reduzir custos. Objetivo: Realizar uma revisão integrativa sobre a aplicação do Stewardship de antimicrobianos em desfechos clínicos e econômicos de pacientes adultos internados em UTI. Metodologia: Esta revisão adotou a estratégia PICO para elaboração da pergunta “Quais melhorias que o programa Stewardship de antimicrobianos podem trazer para unidades de terapia intensiva adulto?”. Foram utilizadas as bases de dados: LILACS, PubMed Central, SCOPUS, EMBASE, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT e MEDLINE, com artigos publicados em inglês entre os anos de 2018 a 2023. Os descritores DeCS e MeSH foram: “Intensive Care Units”, “Antimicrobial Stewardship”, “Drug Resistance, Bacterial”, “Infection Control”. Resultados: Doze estudos estavam em concordância com os critérios de inclusão estabelecidos e demonstraram que a adesão às intervenções propostas pelo Programa Stewardship de Antimicrobianos estão associadas a uma diminuição do tempo e doses de terapia antibiótica, além de estimular o uso racional em UTI. Conclusão: O Programa Stewardship de Antimicrobianos em UTI adulto traz benefícios na diminuição na resistência bacteriana e no uso de antimicrobianos. Consequentemente reduzindo custos hospitalares, sendo o farmacêutico a peça chave na estratégia no uso racional e seguro dos antimicrobianos.

**Palavras-chave:** Unidade de terapia intensiva; Resistência bacteriana, Controle de infecção; Stewardship de antimicrobianos.

### **Abstract**

ICU patients are more likely to acquire health-related infections due to their severe clinical condition and the inappropriate use of antimicrobials, which can lead to increased bacterial resistance. In this context, a strategy for the control of bacterial resistance is Antimicrobial Stewardship defined as coordinated interventions to reduce the inappropriate use of antimicrobials, reduce the development of resistance and reduce costs. Objective: To conduct an integrative review on the application of antimicrobial stewardship to clinical and economic outcomes of adult ICU patients. Methodology: This review adopted the PICO strategy to ask the question "What improvements can the antimicrobial stewardship program bring to adult intensive care units?" The following databases were used: LILACS, PubMed Central, SCOPUS, EMBASE, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT and MEDLINE, with articles published in English between 2018 and 2023. The DeCS and MeSH descriptors were: "Intensive Care Units", "Antimicrobial Stewardship", "Drug Resistance, Bacterial", "Infection Control". Results: Twelve studies were in agreement with the established inclusion criteria and demonstrated that adherence to the interventions proposed by the Antimicrobial Stewardship Program is associated with a decrease in the time and doses of antibiotic therapy, in addition to stimulating rational use in the ICU. Conclusion: The Stewardship Program for Antimicrobials in adult

ICUs brings benefits in reducing bacterial resistance and the use of antimicrobials. Consequently, reducing hospital costs, with the pharmacist being the key player in the strategy for the rational and safe use of antimicrobials.

**Keywords:** Intensive care unit; Bacterial resistance; Infection control; Antimicrobial stewardship.

### Resumen

Los pacientes de la UCI tienen más probabilidades de contraer infecciones relacionadas con la salud debido a su grave estado clínico y al uso inadecuado de antimicrobianos, lo que puede conducir a un aumento de la resistencia bacteriana. En este contexto, una estrategia para el control de la resistencia bacteriana es la optimización de los antimicrobianos, definida como intervenciones coordinadas para reducir el uso inadecuado de antimicrobianos, reducir el desarrollo de resistencias y reducir los costos. **Objetivo:** Realizar una revisión integradora sobre la aplicación de la administración de antimicrobianos a los resultados clínicos y económicos de los pacientes adultos en la UCI. **Metodología:** Esta revisión adoptó la estrategia PICO para plantear la pregunta "¿Qué mejoras puede aportar el programa de optimización de antimicrobianos a las unidades de cuidados intensivos para adultos?" Se utilizaron las siguientes bases de datos: LILACS, PubMed Central, SCOPUS, EMBASE, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT y MEDLINE, con artículos publicados en inglés entre 2018 y 2023. Los descriptores DeCS y MeSH fueron: "Unidades de Cuidados Intensivos", "Administración de Antimicrobianos", "Farmacorresistencia Bacteriana", "Control de Infecciones". **Resultados:** Doce estudios estuvieron de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos y demostraron que la adherencia a las intervenciones propuestas por el Antimicrobial Stewardship Program se asocia con una disminución del tiempo y de las dosis de antibioticoterapia, además de estimular el uso racional en la UCI. **Conclusión:** El Programa de Administración de Antimicrobianos en UCI de adultos aporta beneficios en la reducción de la resistencia bacteriana y el uso de antimicrobianos. En consecuencia, se reducen los costes hospitalarios, siendo el farmacéutico el actor clave en la estrategia para el uso racional y seguro de los antimicrobianos.

**Palabras clave:** Unidad de cuidados intensivos; Resistencia bacteriana; Control de infecciones; Administración de antimicrobianos.

## 1. Introdução

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é uma área hospitalar destinada a atender pacientes em situação clínica grave, que precisam de cuidados intensivos com assistência especializada contínua, além de materiais e equipamentos tecnológicos específicos com o objetivo salvar vidas e/ou de restabelecer funções vitais (Brasil, 2010).

Pacientes internados em UTI estão mais propensos a adquirir infecções relacionadas à saúde (IRAS) devido ao seu quadro clínico grave, imunossupressão induzida, idade avançada, comorbidades, procedimentos cirúrgicos, uso de dispositivos invasivos, como Sonda Vesical de Demora (SVD), Cateter Venoso Central (CVC), Ventilação mecânica por Tubo Orotraqueal (TOT) e uso excessivo de antimicrobianos (Blot et al., 2022).

Vale ressaltar que o uso inadequado dos antimicrobianos pode acarretar no aumento de resistência bacteriana. Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou a resistência aos antimicrobianos (RAM) como uma das dez principais ameaças globais à saúde pública, causadas pelo uso indiscriminado em humanos e na produção de alimentos. O custo da RAM para a economia mundial é expressivo, devido ao aumento dos custos hospitalares por tempo prolongado de internação, maior morbidade e mortalidade (Chen et al., 2018; WHO, 2019; Gu et al., 2023).

Com o aumento da resistência aos antimicrobianos estima-se que até 2050 cerca de 10 milhões de pessoas em todo o mundo irão morrer de infecções causadas por bactérias resistentes, gerando um custo de 100 trilhões de dólares para a economia global (O'Neill, 2016). Uma estratégia para o controle da RAM incentivada pela OMS é a elaboração de planos nacionais de ação, com programas para o uso racional de antimicrobianos na saúde humana (WHO, 2019).

Segundo Infectious Disease Society of America (IDSA), uma estratégia importante para combater a resistência bacteriana é o Antimicrobial Stewardship (Programa Stewardship de Antimicrobianos – ASP), definido como intervenções coordenadas para diminuir o uso inadequado dos antimicrobianos. Esta estratégia tem como objetivo otimizar a terapia individualizada com a seleção dos antimicrobianos, dose, via de administração e tempo de tratamento e desta maneira aumentar a melhora clínica, reduzir o desenvolvimento de resistência e prevenir danos não intencionais como reações adversas a medicamentos, infecções nas associações de saúde e consequentemente reduzir custos (Dellit et al., 2007).

A equipe multiprofissional de ASP deve conter um médico infectologista e um farmacêutico clínico com formação em doenças infecciosas, microbiologista clínico e um especialista em sistemas de informação. O apoio e a colaboração da administração hospitalar, liderança médica e dos prestadores locais no desenvolvimento e manutenção são essenciais. Uma das principais estratégias que constituem a base para um ASP é a auditoria prospectiva com intervenção e feedback onde ocorre interação direta e feedback ao prescritor que pode resultar na redução do uso inadequado de antimicrobianos (Dellit et al., 2007).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam que os hospitais de cuidados intensivos implementem programas de gestão de antibióticos e definiu 7 elementos centrais que consistem em: Compromisso da liderança; Responsabilidade; Experiência em medicamentos; Ação; Rastreamento; Relatórios e Educação (CDC, 2019).

Neste cenário os farmacêuticos têm um papel importante a desempenhar na gestão antimicrobiana, prevenção e controle de infecções, contribuindo para utilização adequada dos antimicrobianos (ASHP, 2010; Weier et al., 2018). No Brasil, a atuação do farmacêutico em unidade de terapia intensiva como membro da equipe multidisciplinar é reconhecida pela ANVISA desde 2010 quando estabeleceu a necessidade da assistência farmacêutica à beira do leito nos requisitos mínimos para funcionamento das UTI's, com suas atribuições regulamentadas pela Resolução Nº 675 de Outubro de 2019, com respaldo regulamentar, em prol de uma assistência à saúde de qualidade ao paciente (Brasil, 2010; CFF, 2019).

Nesse contexto, as variações da eficácia e segurança farmacoterapêutica dos antimicrobianos em pacientes críticos é um grande desafio. Assim, otimizar a terapia torna-se de extrema importância para a melhorar a escolha do antimicrobiano, da dose, frequência, via de administração, duração da antibioticoterapia e taxas de reação adversa ao medicamento. Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a aplicação do Stewardship de antimicrobianos em desfechos clínicos e econômicos de pacientes adultos internados em terapia intensiva.

## **2. Metodologia**

Este trabalho é uma revisão integrativa que busca analisar dados anteriormente construídos sobre o tema proposto, associando critérios de exclusão e inclusão de dados que possuam correlação (Mendes et al., 2008).

O trabalho possibilitou um levantamento de estudos já publicados, e assim, construir novos aprendizados, pautados nos resultados apresentados pelas pesquisas publicadas na literatura científica entre os anos de 2018 a 2023.

A condução deste estudo percorreu as seguintes etapas: identificação e elaboração da questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão/exclusão; definição das informações a serem extraídas dos estudos incluídos; avaliação dos estudos primários; análise e síntese dos resultados; apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Mendes et al., 2008).

Esta revisão adotou a elaboração da questão norteadora fundamentada na estratégia PICO (Stern et al., 2014), exemplificado no Quadro 1 que direcionou a construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências científicas (Quadro 2).

**Quadro 1 - Estratégia de busca, acrônimo, aplicação e recomendação:**

Estratégia	Acrônimo	Aplicação	Recomendação
<b>PICo</b>	<b>P-</b> Paciente/ População/ Problema  <b>I-</b> Interesse  <b>Co-</b> Contexto	<b>P-</b> Quem compõe e quais as características da população a ser pesquisada.  <b>I-</b> Qual a experiência de uso, percepção ou a opinião da população  <b>Co-</b> Quais detalhes específicos estão relacionados ao fenômeno de interesse?	Pesquisas qualitativas com foco em experiências humanas e fenômenos sociais

Fonte: Autores.

**Quadro 2- ESTRATÉGIA PICo.**

<b>P</b>	Pacientes adultos internados em Unidades de Terapia Intensiva em uso de antimicrobianos.
<b>I</b>	Avaliar desfechos clínicos e econômicos por meio da aplicação do Programa Stewardship de Antimicrobianos em Unidades de Terapia Intensiva.
<b>Co</b>	Controle do uso de antimicrobianos em pacientes adultos internados em UTI utilizando Stewardship de antimicrobianos.

Fonte: Autores.

A pergunta norteadora para a condução da presente revisão integrativa foi: **“Quais melhorias que o Programa Stewardship de Antimicrobianos podem trazer para unidades de terapia intensiva adulto?”**.

A busca dos artigos e textos presentes no trabalho foi realizada nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed Central (PMC), SCOPUS, EMBASE, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT e MEDLINE, com artigos publicados em inglês, entre os meses de agosto e outubro de 2023, independente, de maneira confiável que informam a tomada de decisões na área da saúde.

Foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): “Intensive Care Units”, “Antimicrobial Stewardship”, “Drug Resistance, Bacterial”, “Infection Control” para o cruzamento das bases de dados.

Como critérios de inclusão foram considerados os seguintes tipos de estudos:

- 1) Estudos que abordem pacientes de ambos os sexos e acima de 18 anos;
- 2) Estudos que respondam à pergunta norteadora;
- 3) Estudos publicados nos últimos 5 anos;
- 4) Estudos publicados em inglês;
- 5) Estudo de caso clínico, comparativo, clínico controlado, observacional ou controlado randomizado publicado na íntegra e com referências aos descritores no título ou no resumo.

Como critérios de exclusão foram considerados os seguintes tipos de estudos:

- 1) Publicações de opiniões, editoriais, relato de experiência, relato de caso, não artigos (pôsteres, apresentações orais e anais de congressos);
- 2) Estudos de texto incompletos ou secundários (editoriais, comentários, cartas, conferências e outros estudos cujos textos completos não estavam disponíveis);
- 3) Estudos que não utilizaram o stewardship de antimicrobianos;

- 4) Estudos com abordagem em animais;
- 5) Publicações relacionadas a ambientes não hospitalares ou hospitalares não críticos.

Os estudos encontrados nas bases de dados foram exportados para o programa de gerenciamento de referências bibliográficas “ZOTERO” que auxilia na organização dos estudos e referências bibliográficas, além de detectar artigos duplicados e itens retratados.

Após seleção dos estudos foi realizada a leitura do título e resumo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Posteriormente, os selecionados foram lidos na íntegra para avaliação e extração dos dados (Mendes et al., 2008).

Em relação ao nível de evidência dos artigos selecionados, foi adotado a classificação proposta por Melnyk e colaboradores (2010) onde foi empregado um sistema de classificação composto de sete níveis (Quadro 3).

**Quadro 3** – Nível de evidência de acordo com Melnyk e colaboradores.

Classificação de Artigos	
Nível I	Revisão sistemática, metanálise, ensaios clínicos randomizados controlado, diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados
Nível II	Pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado
Nível III	Pelo menos um ensaio clínico bem delineado não randomizado
Nível IV	Estudo de coorte e de caso-controle
Nível V	Revisão sistemática de estudos descritivos ou qualitativos
Nível VI	Um único estudo descritivo ou qualitativo
Nível VII	Opinião de especialistas ou relatório de comitês de especialistas

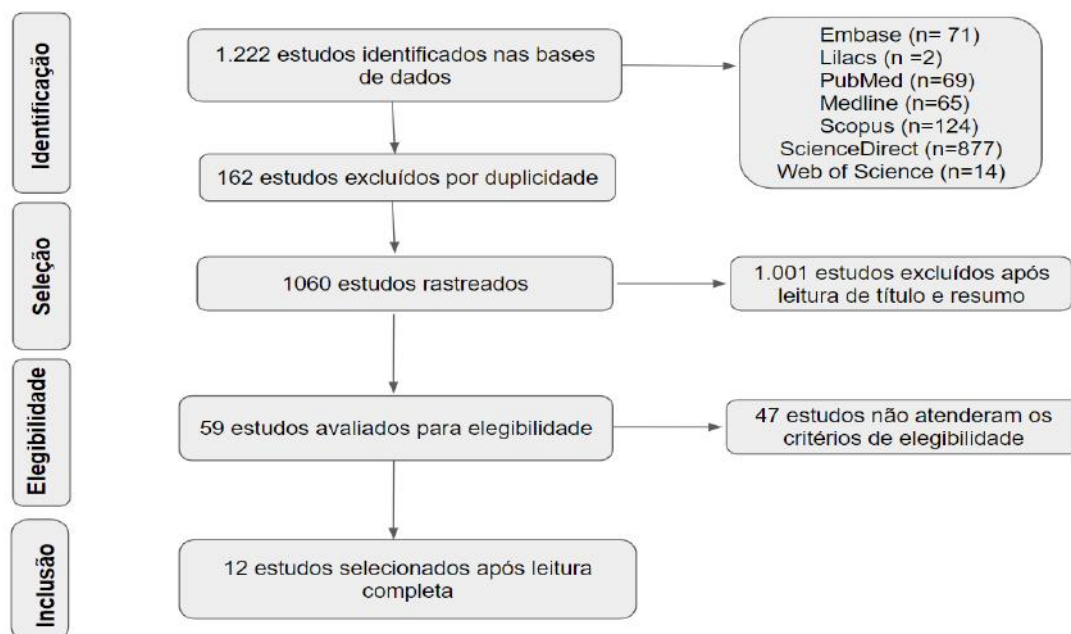
Fonte: Autores.

Em seguida, após seleção dos artigos foi realizada a extração dos seguintes aspectos: autores, ano de publicação, país onde o estudo foi realizado, periódicos e resultados. A partir dos resultados encontrados foi possível avaliar as melhorias que o Programa Stewardship de Antimicrobianos trouxeram às Unidades de Terapia Intensiva adulto como: desfechos clínicos e econômicos.

### 3. Resultados

Foram obtidos um total de 1.222 estudos, sendo que destes, 12 (doze) responderam à pergunta de pesquisa e estavam em concordância com os critérios de inclusão estabelecidos. Dessa forma, constituíram a amostra de acordo com a Figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma de busca de artigos para revisão integrativa conforme o método Prisma (Liberati, et al., 2009).



Fonte: Autores.

A extração dos dados da pesquisa foi realizada mediante a elaboração de um quadro-síntese que contém os seguintes itens: Autor, Ano e País, Periódicos, Base de dados, Nível de evidência, Resultado. O quadro-síntese está apresentado no Quadro 4.

**Quadro 4** - Quadro-síntese das buscas das bases.

AUTOR	ANO/PAÍS	PERIÓDICOS	BASE DE DADOS	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	RESULTADO
Khdour MR, et al.	2018 Palestina	Br J Clin Pharmacol	PubMed	IV	Após a implementação do ASP foram realizadas 176 intervenções, aceitação de 78,4% pela equipe da UTI. As intervenções mais aceitas foram a otimização da dose com base na farmacocinética e na farmacodinâmica dos antibióticos, com uma taxa de aceitação de 87,0%, seguida do escalonamento com base nos resultados da cultura, com uma taxa de aceitação de 84,4%. A utilização global foi reduzida em 24,3% (87,3 DDD/100 leitos vs. 66,1 DDD/100 leitos), impulsionada especificamente pelas cefalosporinas de terceira geração, carbapenêmicos e fluoroquinolonas. O uso de ceftriaxona foi reduzido em 34,2% (18,4 DDD/100 leitos vs. 12,1 DDD/100 leitos), o uso de piperacilina/tazobactam diminuiu 17,7% (12,4 DDD/100 leitos vs. 10,2 DDD/100 leitos) e o uso de meropenem diminuiu 22,2 (10,8 DDD/100 vs. 8,4 DDD/100 leitos).
Adhikari, S., et al.	2018 Austrália	International Journal of Antimicrobial Agents	Science Direct	IV	Após a implementação do ASP houve uma redução de uso de aminoglicosídeos e tendências sustentadas de queda no uso de carbapenem, penicilina antipseudomonas, cefalosporina de terceira geração e fluoroquinolona, a redução da resistência à penicilina anti pseudomonas diminuiu (-12,8%; IC95% -24,9, -0,6; P = 0,040). Os custos de aquisição de antimicrobianos diminuíram AUD\$0,5/OBD/mês. Durante o período do estudo, a mortalidade na UTI ajustada à gravidade diminuiu de 12,9% para 10,4% e a mortalidade por ICS em 30 dias de 37,9% a 26,3%. A permanência média na UTI para sobreviventes na UTI aumentou de 2,3 para 2,6 dias.
Álvarez-Lerma,F, et al.	2018 Espanha	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Scopus	IV	Após a implementação do ASP o percentual de pacientes tratados com um ou mais antimicrobianos diminuiu de 88,6 para 77,2%. Os DDDs diminuíram de 246,8 para 192,3 e DOT de 66,7 a 54,6. O custo médio por trimestre diminuiu de 115.543 euros para 73.477 euros e o percentual do custo dos antimicrobianos na UTI em relação ao custo total dos antimicrobianos hospitalares diminuiu de 28,5% para 22,8%.

Rupali P. et al.	2019 India	Infection Control & Hospital Epidemiology	PubMed	IV	Após a implementação do ASP o resultado primário DOT por 1.000 PD para os antimicrobianos do estudo foi de 831,5 na fase inicial. O DOT para a fase de intervenção foi significativamente menor em 717,0 ( $P < 0,0001$ ), e esse efeito foi sustentado na fase de acompanhamento (DOT , 713,6).As taxas de utilização inadequada de antibióticos diminuíram constantemente, foram 77,6%, 70,3% e 58,6% nas fases inicial, intervenção e acompanhamento, respectivamente. A aceitação das recomendações foi de 60%.
Chamieh, A. et al.	2019 Líbano	Emerg Infect Dis	PubMed	VI	Após a implementação do ASP a incidência de PAV diminuiu de 62 para 51/1.000 PD. As taxas de mortalidade na UTI por todas as causas permaneceram inalteradas (taxa de letalidade de PAV por <i>A. baumannii</i> caiu de 79 para 12/1.000PD e <i>Non-A. baumannii</i> diminuiu de 154,9 para 38/1.000PD . O consumo de colistina diminuiu 55%, de 20 DDD/1.000PD no período 1 para 9 DDD/1.000PD <i>A. baumannii</i> infecções. <i>C. difficile</i> o consumo de terapia caiu 231 DDD/1.000PD, uma redução de 51% que provavelmente reflete a redução de <i>C. difficile</i> O <i>A. baumannii</i> a densidade de isolados em culturas de escarro diminuiu 70,7%, de 82 para 24/1.000PD, correlacionando-se positivamente com a queda no consumo de carbapenêmicos ( $p = 0,004$ ) isolados multirresistentes (MDR) não aumentaram. Geral, XDR <i>A. baumannii</i> o isolamento diminuiu 64,7%.
El-Sokkary, R.H. et al.	2020 Egito	Journal of Infection and Public Health	Scopus	IV	O estudo investigou 240 pacientes, 121 IADs foram observados antes da implementação; após a implantação do ASP, foram observadas 78 IADs. Detecção precoce de infecção: pré intervenção 41.1% pós intervenção 80.85%. Localização da fonte de infecção pré intervenção 46.6% pós intervenção 75%. Prescrição de antibióticos empíricos foi feita de acordo com o local de infecção pré intervenção 64.4% pós intervenção 82.7%. A dose certa foi selecionada pré intervenção 67.1%, após intervenção 90.4%. A dose foi ajustada de acordo com as condições gerais pré intervenção 64.4%, após intervenção 82.7%. Ajustar ou interromper a antibioticoterapia o mais cedo possível para melhor direcionar o patógeno de acordo com o relatório de suscetibilidade pré intervenção 67.1% pós intervenção 90.4%. Acompanhar e analisar as causas da não resposta aos antibióticos pré intervenção 42.5% pós intervenção 69.2%. Use o antibiótico para a duração ideal adequada para cada paciente pré intervenção 63% pós intervenção 80.8%.
Onorato., L. et al.	2020 Itália	Clinical Microbiology and Infection	Scopus	IV	O estudo mostrou uma taxa de adesão aos protocolos de 59,9% (127 de 212 casos), enquanto as recomendações para alterar a prescrição em andamento foram aceitas em 66 dos 85 casos (77,6%). Após a implementação do ASP, registraram uma redução global significativa em todo o consumo de antibióticos: mudança no nível -324,8 DDD/100 PD (IC 95% -631,1 a -18,5, $p 0,04$ ).Durante o ASP, obtivemos uma redução significativa na incidência de todas as infecções da corrente sanguínea (LC: -5,8 eventos/100 DP, IC 95% -10,8 a -0,86, $p 0,026$ )
Kim,Si-Ho	2021 Coreia	IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases	PubMed	IV	O estudo mostrou que embora a gravidade da doença tenha sido maior no grupo ASP (choque séptico 39,0% no pré-ASP vs 65,1% no grupo ASP, $P < 0,001$ ), o uso de beta lactâmicos anti-pseudomonas (APBL) como tratamento definitivo foi menor durante o ASP (68,7% vs 57,7%, OR 0,62, IC 95% 0,40-0,98). A desescalada antimicrobiana apropriada melhorou (63,2% vs 94,6%, $P < 0,001$ ). A mortalidade na UTI foi comparável (7,7% vs 7,4%) e significativamente menor durante o ASP, após ajuste (ajustado OR 0,41, IC 95% 0,18-0,92, $P = 0,032$ )
Panditrao, A. et al.	2021 India	Journal of Global Antimicrobial Resistance	Science Direct	IV	Houve uma diminuição nos dias de terapia por 1000/PD (1112,3 dias vs. 1048,6 dias), tempo de terapia por 1000/PD (956 dias vs. 936,3 dias) e DDD por 1000/PD para a maioria dos antimicrobianos. Houve diminuição da dupla cobertura para infecções por Gram-negativos (9,6% vs. 2,9%). Redução na incidência de PAV por 1000 dias-ventilador na fase de intervenção (46,4 vs. 35,4).
Schmid, S. et al.	2022 Alemanha	Antibiotics	PubMed	IV	As sugestões dos farmacêuticos foram discutidas entre a equipe interprofissional e 86,1% foram implementadas e a prescrição de antibióticos foi alterada a densidade de aplicação de carbapenêmicos foi reduzida em 23,4%, de 41,1 RDD/100 PD para 31,5 RDD/100 PD (2015 vs. 2019). Comparando 2015 e 2019, o consumo de cefalosporinas, fluoroquinolonas, glicopeptídeos e linezolida também foi reduzido em 40,0%, 36,9%, 26,4% e 3,0%, respectivamente.A despesa global total com antibióticos por ano diminuiu claramente 24,9%, de 96 570,75 EUR para 72 514,54 EUR no período de 5 anos observado entre 2015 e 2019.

Rizk, N.A. et al.	2022 Líbano	Antibiotics	Scopus	IV	A intensificação do Programa Stewardship de Antimicrobianos obteve uma redução nas taxas de resistência entre <i>Acinetobacter baumannii</i> ao imipenem de 81% em 2018 para 63% em 2020 reflete a eficácia de uma estratégia poupadora de carbapenem a nível hospitalar e esforços educativos contínuos.
Barros et al.	2022 Brasil	Journal of Global Antimicrobial Resistance	Science Direct	IV	A proporção de pacientes que receberam antibióticos apropriados nos primeiros 5 dias após a bacteremia foi de 82/92 (89,1%) versus 29/50 (58,0%). A avaliação de ASP reduziu o tempo médio para a terapia apropriada (49,8 h vs. 71,1 h; P = 0,01). Em relação à mortalidade, 51 pacientes (35,9%) morreram em 14 dias (25,8% vs. 44,7% com e sem intervenção de ASP, respectivamente; P = 0,02) e 82 pacientes (57,7%) hospitalizados (52,2% vs. 68,0% avaliados e não avaliados pela ASP, respectivamente; P = 0,08). A intervenção ASP foi protetora de forma independente para mortalidade em 14 dias (P = 0,03) quando controlada para estado de choque séptico (P <0,01).

Legenda: ASP: Programa Stewardship de antimicrobianos; DDD: Dose diária definida, DOT: Dias de terapia; IADs: Infecções relacionadas a dispositivos; ICs: Infecção por corrente sanguínea; PAV: Pneumonia associada à ventilação mecânica; PD: Paciente dia; RDD: dose diária recomendada; UTI: Unidade de Terapia Intensiva. Fonte: Autores.

Os doze estudos selecionados na revisão integrativa, foram provenientes de 3 (três) diferentes bases de dados, sendo elas PubMed 41,7% (n=5), Scopus 33,3 % (n=4) e Sciencedirect 25 % (n=3).

Os estudos foram publicados entre os anos de 2018 a 2022, sendo que em 2018 foram 25% (n=3) em 2019 16,7% (n=2) em 2020, 16,7% (n=2) em 2021, 16,7% (n=2) e em 2022, 25,% (n=3).

Os estudos foram desenvolvidos no continente Asiático 50 % (n=6), seguido pelo Europeu 25 % (n=3), Oceania 8,3 % (n=1), América 8,3% (n=1) e África 8,3% (n=1).

Quanto ao nível de evidência dos estudos 91,7%(n=11) foram identificados com Nível de Evidência IV, e 8,3% (n=1) de nível VI.

Quanto à redução no uso de antimicrobianos, 100% (n=12) dos estudos obtiveram uma redução no uso de antimicrobianos, sendo que nestes não foi observado impacto na mortalidade de pacientes. Quanto à resistência de antimicrobianos, um total de 25% (n=3) dos estudos reduziram a resistência de antimicrobianos por bacilos Gram-negativos. O Programa de Auditoria Prospectiva com intervenção e feedback foi realizado em 33% (n=4) dos estudos e a sua realização foi associada a um impacto positivo no uso de antimicrobianos e na duração da terapia.

Os dados obtidos foram discutidos por meio de categorias temáticas em um texto corrido que caracteriza os resultados da pesquisa, na discussão enfatizando os principais elementos que poderão colaborar com projetos futuros do desenvolvimento de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em ambiente intra-hospitalar.

#### 4. Discussão

Garantir o tratamento adequado de infecções graves é um grande desafio em unidades de terapia intensiva, e Programa Stewardship de Antimicrobianos (ASP) inclui medidas para promover o uso adequado de antimicrobianos com programas educativos para equipe clínica garantindo a competência, tratamento ideal baseado em evidências para infecções de rotina; comunicação de questões relacionadas com a utilização de antimicrobianos às partes interessadas; e monitorar o impacto na mudança na prática clínica. Os resultados obtidos nos estudos demonstraram que a adesão e intervenções propostas pelo ASP estão associadas a uma diminuição do tempo de terapia antibiótica, na redução do uso, bem como na promoção do uso racional de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva (Álvarez-Lerma et al., 2018, Onorato et al., 2020, Kim, Si-Ho 2021, Panditrao et al., 2021, Schmid et al., 2022).

Dentro das intervenções sugeridas pela equipe do ASP estão: indicação e seleção da terapia, otimização da dosagem, interações medicamentosas, efeitos colaterais, farmacocinética, farmacodinâmica e questões farmacoeconômicas. No estudo realizado por Khmour et al. (2018) uma das intervenções mais relevantes foi a mudança do antimicrobiano intravenoso para o



uso da via oral, considerando que esta via tem vários benefícios, tais como, redução do custo do tratamento, uma vez que é mais barato que o antimicrobiano parenteral, menor incidência de infecções relacionadas a cateteres, contribuindo para uma permanência hospitalar mais curta (Dellit, 2007). Outra intervenção observada foi a suspensão de antibióticos em casos desnecessários como em “ausência de infecção” ou quando não apresentava indicação clínica. Além disso, uma intervenção bem sucedida e realizada no estudo de Kim,Si-Ho (2021) e Panditrao et al. (2021) foi desescalonar o antimicrobiano conforme cultura.

Os resultados microbiológicos do estudo realizado por Chamieh et al. (2019) apontaram altas taxas de consumo de carbapenêmicos como um fator de sustentação na sobrevivência do *XDR A. baumannii ST2* e que a restrição e uso consciente dessa classe diminui o fator de resistência. Rizk et al. (2022) também confirmaram que o Programa Stewardship de Antimicrobianos contribuiu para diminuição da colonização de *Acinetobacter baumannii* na UTI e nas taxas de resistência encorajando esta prática. Adhikari, et al. (2018) também demonstraram que após a implementação do programa de ASP na UTI houve redução na resistência de bactérias Gram-negativas e no uso de antimicrobianos de amplo espectro. Onorato et al. (2020) mostraram que houve diminuição na incidência de infecções da corrente sanguínea devido a organismos MDR.

Os estudos ressaltados nessa revisão indicaram que a auditoria prospectiva com intervenção e feedback dos antimicrobianos tiveram uma influência no padrão de prescrição de antimicrobianos na UTI, uma vez que é conciliatória, educa diversas equipes e envolve na conscientização em vez de interferir na autonomia clínica. Esta estratégia monitora o tempo limite antimicrobiano, uma administração descentralizada proposta para padronizar a avaliação da terapia antimicrobiana empírica e definitiva ou direcionada com intervalo antimicrobiano após 48-72 h de terapia antimicrobiana empírica (CDC, 2019). Foi observado redução da resistência a antimicrobianos e conseqüentemente do uso dos medicamentos, pois este método permite que a equipe da ASP interaja diretamente com os prescritores para adequar a antibioticoterapia específica de cada paciente. Vale ressaltar que as sugestões não se limitam apenas à redução do uso de antibióticos, mas também se concentram no atendimento ideal individualizado para cada paciente (Khdour, et al., 2018, Rupali, et al., 2019, Panditrao, et al., 2021, Barros, et al., 2022).

O papel do farmacêutico no Programa Stewardship de antimicrobianos é fundamental para o sucesso da implementação para assegurar a eficácia e a segurança na utilização. Dentre as sugestões realizadas pelos farmacêuticos clínicos hospitalares para otimização da terapia antimicrobiana estão a indicação e seleção da terapia, revisão da dosagem antimicrobiano e função renal do paciente, sugestão da dose apropriada, interações medicamentosas, efeitos colaterais, questões farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Todos os estudos incluídos na pesquisa possuem o serviço de farmácia seja direta ou indiretamente demonstrando a importância do papel do farmacêutico nessa estratégia que melhora a adesão ao tratamento, favorece desfechos clínicos e aumenta a qualidade da segurança do paciente relacionado à farmacoterapia (Álvarez-Lerma et al., 2018, Khdour, et al., 2018, Chamieh et al., 2019, Rupali, et al., 2019, Onorato et al., 2020, Kim,Si-Ho 2021, Panditrao et al., 2021, Rizk et al., 2022, Schmid et al., 2022, Barros et al., 2022).

Os países de terceiro mundo estão em avanço na promoção e adequação aos programas (já consolidados em países de primeiro mundo como EUA e Europa). É evidenciado que países de baixa renda podem desenvolver um programa de stewardship de antimicrobianos mesmo sem experiência, uma vez que, a CDC (2019) afirma que o ASP pode ser adaptável para as diversas realidades hospitalares (Khdour et al., 2018).

A resistência aos antimicrobianos tem custos significativos para os sistemas de saúde, em decorrência da necessidade de longa permanência intra-hospitalar, cuidados intensivos e caros, afetando a produtividade dos pacientes ou dos seus cuidadores por meio de internações hospitalares prolongadas, morte prematura que impacta negativamente a força de trabalho total, o tamanho da população e a qualidade do capital humano. Os pacientes com infecções por microrganismos resistentes aos antimicrobianos têm custos mais elevados (6.000 a 30.000 dólares) do que os pacientes com infecções causadas por

organismos sensíveis aos antimicrobianos, gerando também danos à economia. O Banco Mundial estima que a resistência aos antimicrobianos poderá resultar em custos adicionais de US\$ 1 trilhão a US\$ 3,4 trilhões de perdas do Produto Interno Bruto (PIB) por ano até 2030 (Maragakis et al., 2008, WHO, 2023, World Bank, 2017, Naylor, et al, 2018). Para combater essa resistência, Schmid, (2022) adotaram uma estratégia baseada na aprendizagem e educação interprofissional para desenvolver profissionais de saúde que aprenderam a cooperar entre e para além das disciplinas para melhorar continuamente a qualidade dos cuidados. No seu conjunto, melhoram os conhecimentos e as competências dos profissionais de saúde na prescrição de medicamentos antimicrobianos onde a despesa global total com antibióticos por ano diminuiu 24,9%, de 96 570,75 EUR para 72 514,54 EUR.

Além disso, a indústria farmacêutica ao longo dos anos vem diminuindo os estudos e produção no desenvolvimento de novos antimicrobianos por ser muito caro e pouco lucrativo, sendo imprescindível conservar a eficácia dos medicamentos existentes, minimizando o uso excessivo e indevido (World Bank, 2017).

Uma revisão sistemática realizada por Nathwani, et al., (2019), mostrou que hospitais que possuem programa de gerenciamento de antimicrobianos tiveram uma diminuição no tempo de internação e nos gastos com antibióticos, sendo a redução do tempo de hospitalização o principal fator para a redução de custos da instituição.

No Brasil, já está sendo elaborados projetos de implementação de gerenciamentos de antimicrobianos. Em 2019 a ANVISA lançou o Projeto Stewardship Brasil: Avaliação Nacional dos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Adulto dos Hospitais Brasileiros, com o objetivo de identificar oportunidades de melhoria e buscar estratégias a fim de promover a implementação desses programas em todos os hospitais do país (Anvisa, 2019).

Para identificar o panorama do Brasil no gerenciamento de antimicrobianos em UTIs adultos um estudo por Menezes et al. (2022) avaliou o grau de implementação e as principais barreiras do programa. Dos 954 (55,6%) hospitais brasileiros com UTI adulto que participaram da avaliação, as principais barreiras encontradas foram: 202 (44,6%) time operacional sem tempo definido ou insuficiente; 134 (29,6%) inexistência de suporte de tecnologia da informação; 173 (38,2%) resistência ou oposição dos médicos e 116 (25,6%) falta de comprometimento das equipes.

A ANVISA (2023) atualizou o documento “Principais Etapas para Elaboração e Implementação de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos” em 2023 que fornece orientações práticas, baseadas nos componentes essenciais, para que os serviços de saúde implementem seu Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) considerando sua realidade de atendimento e disponibilidades de recursos humanos e financeiros, ações imediatas devem ser implementadas para combater a ameaça emergente que é a resistência antimicrobiana sendo de extrema importância sensibilizar a gestão hospitalar e demais departamentos para implementação de programas de stewardship de antimicrobianos antes que seja tarde demais.

## 5. Conclusão

Esta revisão integrativa observou que o Programa Stewardship de Antimicrobianos em UTI adulto traz benefícios na diminuição na resistência bacteriana e no uso de antimicrobianos, consequentemente reduzindo custos hospitalares, sendo o farmacêutico uma peça chave dessa estratégia para o uso racional e seguro dos antimicrobianos. Além disso, foi possível observar que o modelo de auditoria e feedback favorece maior segurança aos médicos em aceitar as intervenções realizadas pela equipe do Programa Stewardship de Antimicrobianos. Observou-se também que países de terceiro mundo com renda baixa podem implementar esse programa conforme suas condições, pois os resultados mostram a importância de otimizar a prescrição de antimicrobianos na prática clínica, entretanto, mais estudos precisam ser realizados para a identificar melhores estratégias para implementar um programa de gestão eficaz a área de terapia intensiva.

## Referências

- Adhikari, S., Piza, M., Taylor, P., Deshpande, K., Lam, D., & Konecny, P. (2018). Sustained multimodal antimicrobial stewardship in an Australian tertiary intensive care unit from 2008-2015: an interrupted time-series analysis. *International journal of antimicrobial agents*, 51(4), 620–628. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.01.017>
- Álvarez-Lerma, F., Grau, S., Echeverría-Esnal, D., Martínez-Alonso, M., Gracia-Arnillas, M. P., Horcajada, J. P., & Masclans, J. R. (2018). A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(4), e01825-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01825-17>
- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) (2010). Statement on the Pharmacist's Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67, (7), 575–577. <https://doi.org/10.2146/sp100001>
- Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2019) Projeto Stewardship Brasil. Avaliação Nacional dos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Adulto dos Hospitais Brasileiros. <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Projeto+Stewardship+Brasil/435012dc-4709-4796-ba78-a0235895d901?version=1.0>
- Anvisa Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2023). Principais Etapas para Elaboração e Implementação de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/prevencao-e-controle-de-infeccao-e-resistencia-microbiana/FasesPGAANVISA12062023.pdf>
- Barros, A., Monroy, H., Bergo, P., Beck, E., David, L., & Rigatto, M. H. (2022). Antimicrobial stewardship programme associated with earlier prescription of in vitro susceptible therapy and lower 14-day mortality in patients with carbapenem-resistant Enterobacterales bacteraemia: a cohort study. *Journal of global antimicrobial resistance*, 28, 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.12.011>
- Blot, S., Ruppé, E., Harbarth, S., Asehnoune, K., Poulakou, G., Luyt, C. E., Rello, J., Klompas, M., Depuydt, P., Eckmann, C., Martin-Loeches, I., Povoas, P., Bouadma, L., Timsit, J. F., & Zahar, J. R. (2022). Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive & critical care nursing*, 70, 103227. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103227>
- Brasil. Resolução nº 7, de 24 de Fevereiro de 2010. *Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências*. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007\\_24\\_02\\_2010.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html)
- Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). (2019) Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; Available at <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>
- Chamieh, A., Nawfal, T. D., Ballouz, T., Afif, C., Juvelekian, G., Hlais, S., Rolain, J. M., & Azar, E. (2019). Control and Elimination of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit. *Emerging infectious diseases*, 25(10), 1928–1931. <https://doi.org/10.3201/eid2510.181626>
- Chen, I. L., Lee, C. H., Su, L. H., Wang, Y. L., & Liu, J. W. (2018). Effects of implementation of an online comprehensive antimicrobial-stewardship program in ICUs: A longitudinal study. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 51(1), 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.06.007>
- Conselho Federal de Farmácia (CFF) (2019). *Resolução nº675, de 31 de outubro de 2019*. Regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências. <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=21/11/2019&jornal=515&pagina=128&totalArquivos=133>
- Dellit, T. H., Owens, R. C., McGowan, J. E., Jr, Gerding, D. N., Weinstein, R. A., Burke, J. P., Huskins, W. C., Paterson, D. L., Fishman, N. O., Carpenter, C. F., Brennan, P. J., Biller, M., Hooton, T. M., Infectious Diseases Society of America, & Society for Healthcare Epidemiology of America (2007). 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 : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44(2), 159–177. <https://doi.org/10.1086/510393>
- El-Sokkary, R. H., Negm, E. M., Othman, H. A., Tawfeek, M. M., & Metwally, W. S. (2020). Stewardship actions for device associated infections: An intervention study in the emergency intensive care unit. *Journal of infection and public health*, 13(12), 1927–1931. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.10.003>
- Gu, H., Sun, L., Sheng, B., Gu, X., Wang, S., Liu, L., Dai, B., & Chen, W. (2023). Benefits of pharmacist intervention in the critical care patients with infectious diseases: A propensity score matching retrospective cohort study. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*, 36(6), 933–939. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2022.12.011>
- Khdour, M. R., Hallak, H. O., Aldeyab, M. A., Nasif, M. A., Khalili, A. M., Dallashi, A. A., Khofash, M. B., & Scott, M. G. (2018). Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study. *British journal of clinical pharmacology*, 84(4), 708–715. <https://doi.org/10.1111/bcp.13486>
- Kim, S. H., Yoon, J. G., Park, H. J., Won, H., Ryoo, S. S., Choi, E., Park, E. K., Huh, K., & Park, C. M. (2021). Effects of a comprehensive antimicrobial stewardship program in a surgical intensive care unit. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 108, 237–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.082>
- Jim O'Neill, (2016). The review on antimicrobial resistance chaired tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*, 6(7), e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Maragakis, L. L., Perencevich, E. N., & Cosgrove, S. E. (2008). Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert review of anti-infective therapy*, 6(5), 751–763. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.5.751>

- Melnyk, B. M., Fineout-Overholt, E., Stillwell, S. B., & Williamson, K. M. (2010). Evidence-based practice: step by step: the seven steps of evidence-based practice. *The American journal of nursing*, 110(1), 51–53. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000366056.06605.d2>
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. De C.P., Galvão, C.M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*, 17(4):758–64. <http://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Menezes, RM, Gonçalves, MRS., Costa, MM de M., Krumennauer, EC., Carneiro, GM., Reuter, CP, Renner, JDP., & Carneiro, M. (2022). Programas de manejo antimicrobiano no Brasil: análise introdutória. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 11 (7), e51011729444. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29444>
- Nathwani, D., Varghese, D., Stephens, J., Ansari, W., Martin, S., & Charbonneau, C. (2019). Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrobial resistance and infection control*, 8, 35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>
- Naylor, N. R., Atun, R., Zhu, N., Kulasabanathan, K., Silva, S., Chatterjee, A., Knight, G. M., & Robotham, J. V. (2018). Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrobial resistance and infection control*, 7, 58. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0336-y>
- Onorato, L., Macera, M., Calò, F., Monari, C., Russo, F., Iovene, M. R., Signoriello, G., Annibale, R., Pace, M. C., Aurilio, C., Gaeta, G. B., & Coppola, N. (2020). 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 : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(6), 782.e1–782.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.021>
- Panditrao, A., Shafiq, N., Kumar-M, P., Sekhon, A. K., Biswal, M., Singh, G., Kaur, K., Ray, P., Malhotra, S., Gautam, V., Gupta, R., Gupta, V., Yadav, T. D., Laroiya, I., Kumar, H., & Salvania, A. (2021). Impact of an antimicrobial stewardship and monitoring of infection control bundle in a surgical intensive care unit of a tertiary-care hospital in India. *Journal of global antimicrobial resistance*, 24, 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.01.003>
- Rizk, N. A., Zahreddine, N., Haddad, N., Ahmadieh, R., Hannun, A., Bou Harb, S., Haddad, S. F., Zeenny, R. M., & Kanj, S. S. (2022). The Impact of Antimicrobial Stewardship and Infection Control Interventions on *Acinetobacter baumannii* Resistance Rates in the ICU of a Tertiary Care Center in Lebanon. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(7), 911. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070911>
- Rupali, P., Palanikumar, P., Shanthamurthy, D., Peter, J. V., Kandasamy, S., Zacchaeus, N. G. P., Alexander, H., Thangavelu, P., Karthik, R., Abraham, O. C., Michael, J. S., Paul, H., Veerarahavan, B., Chacko, B., Jeyaseelan, V., Alangaden, G., Prentiss, T., & Zervos, M. J. (2019). Impact of an antimicrobial stewardship intervention in India: Evaluation of post-prescription review and feedback as a method of promoting optimal antimicrobial use in the intensive care units of a tertiary-care hospital. *Infection control and hospital epidemiology*, 40(5), 512–519. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.29>
- Schmid, S., Schlosser, S., Gülow, K., Pavel, V., Müller, M., & Kratzer, A. (2022). Interprofessional Collaboration between ICU Physicians, Staff Nurses, and Hospital Pharmacists Optimizes Antimicrobial Treatment and Improves Quality of Care and Economic Outcome. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(3), 381. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030381>
- Stern, C., Jordan, Z., & McArthur, A. (2014). Developing the review question and inclusion criteria. *The American journal of nursing*, 114(4), 53–56. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000445689.67800.86>
- Weier, N., Tebano, G., Thilly, N., Demoré, B., Pulcini, C., & Zaidi, S. T. R. (2018). Pharmacist participation in antimicrobial stewardship in Australian and French hospitals: a cross-sectional nationwide survey. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(3), 804–813. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx435>
- WHO.(2019) Ten threats to global health in 2019.<https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- WHO. (2023). Antimicrobial Resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- World Bank Group. (2017) Drug-resistant infections: a threat to our economic future. Washington DC. <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/114679-REVISED-v2-Drug-Resistant-Infections-Final-Report.pdf>