

Racionalização de antimicrobianos em ambiente hospitalar

Antimicrobial stewardship program in hospitals

Lucas Gabriel Cabral¹, Jaqueline Pilon de Meneses¹, Paula Figueiredo de Carvalho Pinto¹, Guilherme Henrique Campos Furtado¹

Recebido da Universidade Federal de São Paulo.

RESUMO

Foi feita uma revisão sobre o uso racional de antimicrobianos em ambiente hospitalar, pois este é um dos principais desafios encontrados na terapia de infecções em ambiente hospitalar. Foram abordados os principais fatores que nos levam ao atual panorama global em relação à resistência antimicrobiana, bem como as principais estratégias para o uso racional dos antimicrobianos, de modo a garantir melhor terapêutica e menor incidência de resistência aos antimicrobianos. A racionalização de antimicrobianos é um componente-chave de uma abordagem multifacetada para a prevenção de resistência antimicrobiana. A boa gestão de antimicrobianos envolve a seleção do medicamento apropriado, otimizando sempre a dose e a duração do tratamento, utilizando bem os parâmetros de farmacodinâmica e farmacocinética, minimizando a toxicidade e as condições para a seleção de cepas bacterianas resistentes e garantindo, assim, sucesso terapêutico. Com o uso racional de antimicrobianos, podemos obter um melhor desempenho no tratamento de doenças infecciosas. Nesta revisão foi demonstrada a existência de várias estratégias de racionalização de antimicrobianos. Portanto, cabe a cada instituição estudar e analisar quais métodos devem ser implantados. Também é de fundamental importância que o prescritor analise as opções terapêuticas disponíveis e busque a individualização do tratamento, sempre visando à otimização terapêutica.

Descritores: Infecção hospitalar; Antibacterianos; Antibacterianos/farmacocinética; Antibacterianos/farmacologia; Resistência microbiana a medicamentos; Uso de medicamentos; Hospitais universitários

ABSTRACT

A review on antimicrobial stewardship was performed, because this is one of the leading challenges found in infectious diseases therapy in hospital settings. The major factors leading to the current global picture regarding antimicrobial resistance, and the main strategies for antimicrobial stewardship, to ensure the best treatment and lower incidence of antimicrobial resistance were discussed. Antimicrobial stewardship is a multifaceted approach considered a key component in the prevention of antimicrobial resistance. The best antimicrobial stewardship program involves selecting the appropriate medication, always optimizing its dose and duration of treatment using pharmacodynamics and pharmacokinetics parameters, minimizing toxicity and the conditions for selecting resistant bacterial strains, and ensuring treatment success. The rational use of antimicrobials can lead to more success in the treatment of infectious diseases. This review shows several strategies for antimicrobial stewardship. Therefore, it is up to each institution to study and analyze which method should be implemented. It is also crucial that the prescriber reviews the therapeutic options available to seek individualization of treatment, always aiming at therapy optimization.

Keywords: Cross infection; Anti-bacterial agents; Anti-bacterial agents/pharmacokinetics; Anti-bacterial agents/pharmacology; Drug resistance, microbial; Drug utilization; Hospitals, university

INTRODUÇÃO

Foi realizada uma revisão sobre o uso racional de antimicrobianos em ambiente hospitalar, visto que, atualmente, trata-se de um dos principais desafios encontrados na terapêutica de infecções em ambiente hospitalar. Foram abordados os principais fatores que nos levam ao atual panorama global, em relação à resistência antimicrobiana, e também as principais estratégias para o uso racional dos antimicrobianos disponíveis, a fim de garantir melhor terapêutica e menor incidência de resistência aos antimicrobianos.

Os antimicrobianos alteraram radicalmente a terapêutica, os cuidados e a expectativa de vida ao longo dos últimos 70 anos. A introdução destes agentes foi associada a um rápido declínio na mortalidade por doenças infecciosas e a uma melhoria na expectativa de vida. Além disso, os antimicrobianos não só favoreceram a eficácia do tratamento de doenças infecciosas, mas também serviram de base para tratamentos nas áreas de oncologia e transplante. Em nosso arsenal, os antimicrobianos são classifica-

1. Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 06/07/2015 – Data de aceite: 07/07/2015

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Guilherme Henrique Campos Furtado
Rua Napoleão de Barros, 690, 2º andar – Vila Clementino
CEP: 040024-00 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 5576-4463 – E-mail: ghfurtado@gmail.com

dos como os únicos medicamentos que podem perder a eficácia com o aumento do uso indiscriminado.⁽¹⁾

A terapia antimicrobiana é normalmente prescrita para tratar uma suspeita clínica de infecção. No entanto, apenas na minoria dos casos, os agentes infecciosos são isolados. Com base nisso, pode-se concluir que grande parte dos pacientes com prescrição de terapia antimicrobiana pode não estar sofrendo uma infecção. Obviamente, os métodos que predizem com mais precisão a presença ou a ausência de infecção são bem-vindos, no sentido de direcionar a investigação com marcadores específicos para processos infecciosos.^(2,3)

Desde a década de 1940, o desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas esteve em expansão e, mesmo quando havia resistência bacteriana, uma nova droga sempre estava disponível para tratar essas bactérias. Foram introduzidas 14 novas classes de antibióticos entre 1935 e 2003. No entanto, este rápido desenvolvimento, associado ao uso excessivo, veio com um custo: a resistência antimicrobiana em âmbito hospitalar.⁽⁴⁾

O consumo excessivo de antibióticos, como cefalosporinas e fluoroquinolonas, pode induzir a resistência nas bactérias pela produção de Betalactamases de Espectro Ampliado (ESBL, do inglês *Extended-Spectrum Beta-Lactamase*). Há poucos anos, os carbapenems apresentavam excelente atividade contra a maioria das bactérias Gram-negativas. Porém, nos últimos anos, tem sido relatado aumento da resistência a esta classe de antimicrobianos. Os agentes antimicrobianos devem ser utilizados de forma adequada, a fim de evitar o surgimento de resistência e garantir benefício clínico.⁽⁵⁾

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Em 1945, Alexander Fleming alertou para o perigo da excessiva dependência de antibióticos e a ameaça de bactérias por conta do desenvolvimento de resistência. Depois de 68 anos, sua previsão foi concretizada. Laxminarayan et al. alertam que “estamos no alvorecer de uma era pós-antibiótica”, com “quase todas as bactérias causadoras de doenças, resistentes a vários antibióticos comumente usados para tratá-las”.⁽⁶⁾

Os microrganismos resistentes são reconhecidos como uma razão para longos períodos de internação, custos mais elevados, e maior morbidade e mortalidade nos hospitais. Estudos têm sugerido que há uma associação causal entre o uso de antimicrobianos e a resistência antimicrobiana. Infecções hospitalares causadas por bactérias multirresistentes, como *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas aeruginosa* são um problema particularmente em unidades de terapia intensiva (UTI) de hospitais terciários. Assim, muitas organizações têm recomendado que a utilização de terapias combinadas de antimicrobianos devem ser monitorizadas a nível local e nacional, para compreender melhor a relação entre o uso de antimicrobianos e a emergente resistência antimicrobiana.^(7,8)

A exposição a antibióticos é um importante fator de risco para resistência bacteriana em pacientes hospitalizados. Estudo ecológico realizado no Brasil demonstrou correlação entre o aumento da utilização de fluoroquinolonas e o surgimento de *Klebsiella spp.* produtoras de ESBL e, também, aumento de

Staphylococcus aureus resistentes à metilina. Este mesmo estudo demonstrou ainda significativa correlação entre a utilização de cefalosporinas com a taxa crescente de *Klebsiella spp.* produtoras de ESBL. Observou-se também correlação significativa entre o uso de antimicrobianos e as maiores taxas de bactérias multirresistentes, quando o consumo de antibióticos foi considerado para todo o hospital.⁽⁸⁾

As unidades de terapia intensiva (UTI) são uma área importante para o surgimento da resistência antimicrobiana, o que pode ser observado por conta de diversos fatores, como uso frequente de antimicrobianos de amplo espectro, aglomeração de pacientes com escores de gravidade elevados, presença de pacientes com internações prolongadas que podem estar abrigando bactérias multirresistentes e espaço físico relativamente pequeno, incrementando a probabilidade de transmissão de microrganismos de pessoa a pessoa.⁽⁹⁾ Outros fatores que ajudam a promover a resistência antimicrobiana incluem presença de dispositivos invasivos, como tubos endotraqueais e cateteres, possivelmente pela formação de biofilmes em suas superfícies.⁽¹⁰⁾

Em muitas circunstâncias, particularmente com *S. aureus* resistentes à metilina, *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina e bactérias Gram-negativas produtoras de enzimas de amplo espectro com resistência a vários outros antibióticos, poucos agentes antimicrobianos permanecem como opção para um tratamento eficaz.^(11,12)

Desse modo, estratégias que visam limitar ou modificar a administração desses agentes podem diminuir o aumento da resistência.^(13,14)

As estratégias efetivas na prevenção da resistência a antimicrobianos estão disponíveis e devem ser implantadas. Elas podem ser divididas em estratégias de controle de infecção não farmacológicas, como, por exemplo, rotina de higienização das mãos e aplicação de protocolos específicos de prevenção de infecção, e estratégias de gestão de antibióticos, como, por exemplo, aulas de curta duração sobre o tratamento antimicrobiano adequado, tempo de tratamento adequado e estreitamento do espectro antimicrobiano com base nos resultados da cultura.⁽¹⁵⁾

Testes diagnósticos microbiológicos ajudam a prevenir o uso desnecessário de antibióticos e a diminuir o espectro de cobertura necessária para tratar uma infecção. Porém, os resultados microbiológicos não são tão rápidos, e atrasos no tratamento inicial podem estar associados com aumento da mortalidade. Assim, o tratamento inicial é frequentemente utilizado com antibióticos de amplo espectro. O desenvolvimento de diagnósticos rápidos poderia eliminar esse atraso, permitindo o uso direcionado do antibiótico ou o tratamento sem antibiótico, desde o início. Tal fato e a educação aos prescritores sobre a importância da utilização dos resultados desses testes poderiam reduzir o uso excessivo de agentes de amplo espectro e, conseqüentemente, diminuir a velocidade com que a resistência se desenvolve.⁽⁶⁾

Estudos farmacodinâmicos empregados para evitar o surgimento de resistência são cada vez mais importantes, e dados apoiam a capacidade da otimização farmacodinâmica em prevenir o aparecimento de resistência durante a terapia. Em estudo realizado na Inglaterra utilizando diversos regimes de doses fracionadas de ciprofloxacino para tratar *P. aeruginosa*, demonstrou-se que

o regime de 400mg a cada 8 horas foi associado à menor indução de resistência para esta bactéria.⁽¹⁶⁾

RACIONALIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

A terapia empírica inadequada com antimicrobianos tem se tornado mais frequente em razão do aumento da resistência antimicrobiana, ficando a cada dia mais desafiador realizar a escolha do antimicrobiano adequado.⁽¹⁷⁾

Em estudo comparativo, Feng et al. demonstraram associação entre tratamento antimicrobiano inicial inadequado e mortalidade em pacientes internados em UTI com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Pela análise de regressão logística, o risco de mortalidade na UTI foi 12 vezes maior entre os pacientes com LES que receberam tratamento antimicrobiano inadequado, quando comparados com aqueles que receberam o tratamento adequadamente.⁽¹⁸⁾

A probabilidade de sucesso terapêutico é uma questão multifatorial. Limitando nossas considerações com relação à resposta em terapias antimicrobianas, podemos deixar de analisar muitas variáveis críticas, que podem influenciar na resposta ao medicamento⁽¹⁹⁾ (Figura 1).

Além de escolher o melhor antimicrobiano para tratar cada patógeno, é necessário avaliar as características individuais dos pacientes, a fim de adequar a dose do antimicrobiano. Roberts et al., em estudo multicêntrico com pacientes com lesão renal aguda em terapia de substituição renal contínua, verificaram que significativa proporção de pacientes corria risco de falha terapêutica por baixa exposição ao antibiótico e que, em outros casos, os pacientes podem ter sido expostos a uma excessiva concentração de antibióticos, colocando-os, assim, em maior risco de reações adversas. Com esses resultados, foram sugeridas abordagens individualizadas quanto à dosagem terapêutica e à monitorização de antibióticos, para maximizar a eficácia e minimizar os possíveis riscos.⁽²⁰⁾ Considerando a variabilidade farmacocinética existente entre indivíduos, uma abordagem mais personalizada para a administração de antibióticos deve ser adotada, para garantir que as drogas possam atingir seus alvos terapêuticos e tenham a exposição adequada assegurada.⁽²¹⁾

A racionalização de antimicrobianos é um componente essencial para uma abordagem multifacetada na prevenção da resistência antimicrobiana. A boa gestão de antimicrobianos envolve a seleção do medicamento apropriado, otimizando sempre sua dose e duração de tratamento, minimizando a toxicidade e as



Figura 1. Alvos e objetivos do uso racional de antimicrobianos. **Fonte:** traduzido e adaptado de van Shooneveld.⁽¹⁾

condições para a seleção de cepas bacterianas resistentes, garantindo sucesso terapêutico. Estudos realizados nos últimos anos indicam que o uso de antibióticos é desnecessário ou impróprio em até 50% dos casos nos Estados Unidos, e isso favorece o surgimento de cepas resistentes. Ainda, com a redução do lançamento de novos antimicrobianos pela indústria farmacêutica nos últimos anos, nosso grande desafio é manter a eficácia dos antimicrobianos que temos disponíveis no mercado, usando-os da melhor maneira possível com relação às suas propriedades de farmacocinética e farmacodinâmica. Várias estratégias, incluindo a educação do prescritor, a restrição de uso com formulário, a aprovação prévia, a racionalização, a rotação de antibióticos e os programas assistidos por computador, têm sido propostas para melhorar o uso dos antibióticos.⁽²²⁾ (Figura 2)

ESTRATÉGIAS PARA A RACIONALIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

Descalonamento da terapia

O descalonamento consiste na administração inicial de tratamento empírico de amplo espectro, com objetivo de cobrir os patógenos mais frequentemente relacionados à infecção a ser tratada e, assim que o agente causador for identificado, ajustar o tratamento.^(4,5,23) O descalonamento também inclui alteração de terapia combinada por monoterapia, ou suspensão da antibioticoterapia, assim que o estado clínico do paciente permitir.⁽⁴⁾ O objetivo do descalonamento é reduzir mortalidade e morbidade com o início precoce de terapia empírica ampla, além de limitar o desenvolvimento de resistência bacteriana por meios da redução da pressão seletiva, com a suspensão do antimicrobiano ou a redução do espectro.⁽²³⁾ Esta estratégia tem sido avaliada



Figura 2. Aspectos do uso racional de antimicrobianos. **Fonte:** traduzido e adaptado de Fishman.⁽⁵⁾

particularmente em casos de pneumonia associada à ventilação (PAV), nos quais as potenciais complicações por microrganismos multirresistentes são relativamente altas. Vários estudos mostram que o descalonamento nestes casos é seguro e está associado com redução de mortalidade.⁽²⁴⁾ Joung et al. conduziram estudo retrospectivo observacional com pacientes que desenvolveram pneumonia após 48 horas ou mais de internação na UTI. Os pacientes do grupo que descalonou apresentaram menor taxa de mortalidade comparados aos do grupo que não descalonou.⁽²⁵⁾

Rotação de antibióticos

O objetivo desta estratégia é reduzir a ocorrência de resistência, por meio da troca frequente de antibióticos, preservando sua atividade, para que possam ser reintroduzidos em um ciclo posterior.^(5,23) Segundo Fishman, em estudo conduzido no Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Virgínia, 1 ano de tratamento sem protocolos de terapia dirigida foi comparado a 1 ano após a instituição do protocolo de rotação de antibióticos. Apesar de vários questionamentos metodológicos posteriores, os desfechos analisados mostraram redução significativa na incidência de infecções por cocos *Gram*-positivos resistentes ($p < 0,0001$), infecções por bacilos *Gram*-negativos resistentes ($p < 0,0001$) e mortalidade associada à infecções ($p < 0,001$) no último período.^(5,26) Raymond et al. realizaram estudo do tipo antes e depois em UTI cirúrgica, para avaliar a influência da rotação de antibióticos nos desfechos clínicos. A análise dos resultados revelou significativa redução na incidência de infecções por bactérias *Gram*-positivas, *Gram*-negativas resistentes e mortalidade associada à infecção.⁽²⁷⁾

Terapia preemptiva

Consiste na administração de antibióticos a determinados pacientes com alto risco de infecções oportunistas, antes mesmo do aparecimento dos sinais de infecção. É sugerida a utilização de terapia preemptiva em pacientes críticos com alto risco de candidemia, que é associada a altas taxas de mortalidade, apesar do tratamento adequado. Na ausência de testes para realização de diagnóstico precoce, diferentes escores baseados em dados clínicos e/ou microbiológicos têm sido desenvolvidos para identificar pacientes de alto risco para candidemia. Apesar destes escores serem bastante úteis para a identificação de pacientes de risco, estudos não conseguiram mostrar redução na mortalidade em UTI com o uso desta estratégia.⁽²³⁾

Restrição de medicamentos

O controle de quais drogas estarão disponíveis para prescrição é o método mais direto de influenciar na utilização de antibióticos.^(4,5) O perfil de resistência geralmente é considerado na decisão dos medicamentos disponíveis, cuja listagem deve ser dinâmica e responder às mudanças de patógenos locais e novas drogas disponíveis.⁽⁵⁾ Este controle deve ser aplicado principalmente às drogas de amplo espectro de ação, como, por exemplo, os carbapenêmicos, ou àquelas relacionadas a um rápido surgimento de resistência, como as cefalosporinas.⁽²⁷⁾

Pré-autorização

Esta ferramenta tem impacto positivo no desfecho clínico e, particularmente, no surgimento de resistência. Estudo retrospectivo conduzido na Escola de Medicina da Universidade de Indiana mostrou que a implantação de um programa de pré-aprovação não só reduziu os custos, como também foi associado à redução significativa nas taxas de bacteremia por *Enterococcus spp* ($p = 0,016$).^(5,28)

A pré-autorização pode ser realizada de várias formas: formulário de prescrição de antibióticos (com justificativa), contato telefônico e suspensão automática da prescrição, dentre outras.

Uso de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para ajuste de dose

O regime posológico mais adequado deve ser estabelecido seguindo as características de farmacocinética e farmacodinâmica de cada antibiótico.⁽²³⁾ O efeito do medicamento é o resultado da exposição das bactérias à fração do antibiótico livre, no sítio da infecção, de modo que a concentração sérica total não reflete a fração ativa da droga.⁽²⁹⁾ Para os betalactâmicos, uma estratégia para melhorar a eficácia é maximizar o tempo em que a concentração de droga livre está acima da concentração inibitória mínima do microrganismo por meio da infusão prolongada.⁽⁴⁾

Educação

Um programa educacional, com objetivo de aumentar a compreensão dos médicos sobre o uso adequado dos agentes antimicrobianos, é relativamente barato e fácil de implementar.⁽³⁰⁾ Esse tipo de conduta consiste em importante estratégia institucional, especialmente nos departamentos clínicos em que 50 a 75% dos pacientes recebem antibiótico profilático ou terapêutico, e estudos demonstram que até 50% desta utilização é inadequada. Ainda hoje a formação de futuros médicos em alguns fundamentos básicos muitas vezes não é feita de forma adequada, como evidenciado em estudo que mostrou que médicos no final da residência não são mais bem informados sobre o uso de antimicrobianos que no primeiro ano de residência.⁽³¹⁾

As diretrizes clínicas para manejo de infecções específicas podem ser extremamente úteis no processo de tomada de decisão e ajudam na implementação de estratégias para a racionalização no uso de antibióticos. No entanto, é necessário que sejam constantemente revisadas e atualizadas.⁽⁵⁾

CONCLUSÃO

A atual situação de elevada resistência antimicrobiana deve-se, entre outros fatores, ao uso inadequado dos antimicrobianos. No entanto, com o uso racional de antimicrobianos, podemos obter um melhor desempenho no tratamento de doenças infecciosas. Nesta revisão, foi demonstrado que existem várias estratégias de racionalização de antimicrobianos. Portanto, cabe a cada instituição estudar e analisar quais métodos devem ser implantados, de forma a otimizar o tratamento do paciente e contribuir para a redução do surgimento de patógenos multirresistentes.

Além de poder colaborar, muitas vezes, com a redução de custos direta ou indiretamente. Também é de fundamental importância que o profissional prescritor analise as opções terapêuticas disponíveis e busque a individualização do tratamento, sempre visando à otimização terapêutica. Quando necessário, o prescritor deve envolver outros profissionais, como o médico infectologista e o farmacêutico, para discutir as melhores estratégias terapêuticas caso a caso.

REFERÊNCIAS

- van Schooneveld T. Antimicrobial stewardship: attempting to preserve a strategic. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2011;1(2). doi: 10.3402/jchimp.v1i2.7209
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-77.
- Natsch S, Hekster YA, de Jong R, Herings RM, van der Meer JW. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17(1):20-4.
- Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1113-23.
- Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med*. 2006;119(6 Suppl 1):S53-61; discussion S62-70.
- Laxmianarayan R, Duse A, Watal C, Zaidi AK, Wertherim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-98. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2014;14(3):182; *Lancet Infect Dis*. 201;14(1):11.
- Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, Chang HT, Chou M, Chen IS, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-negative bacteria in intensive care units in Taiwan: SMART programme data 2005. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(3):266-71.
- Jacob TS, Kuchenbecker RS, Santos RP, Magendanz L, Guzato P, Moreira LP. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial. *J Hosp Infect*. 2010;75(1):23-7.
- Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1845-53.
- Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2001;134(4):298-314.
- Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis*. 2007;44(6):867-73.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S165-93.
- Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser CJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1306-11.
- Kollef HM, Micek TS. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1845-53.
- Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36(3):737-44.
- MacGowan A, Bowker K. Developments in PK/PD: optimising efficacy and prevention of resistance. A critical review of PK/PD in vitro models. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(4):291-8.
- Goff AD, Nicolau DP. When pharmacodynamics trump costs: an antimicrobial stewardship program's approach to selecting optimal antimicrobial agents. *Clin Ther*. 2013;35(6):766-71.
- Feng PH, Lin SM, Yu CT, Yu KH, Huang CD, Tsai YH, et al. Inadequate antimicrobial treatment for nosocomial infection is a mortality risk factor for systemic lupus erythematosus patients admitted to Intensive Care Unit. *Am J Med Sci*. 2010;340(1):64-8.
- Marilyn NM, Papich GM, Drusano LG. Dosing regimen matters: the importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2795-805.
- Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, Lipman J, Bellomo R; RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetics study. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1523-8.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G; Kaukonen Km, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr t, Wallis SC, Lipma J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current b-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-83.
- Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001;33(3):289-95.
- Alvarez-Lema F, Grau S. Management of antimicrobial use in the Intensive Care Unit Drugs. 2012;72(4):447-70.
- Garnacho-Montero JG, Gutiérrez-Pizzarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):32-40.
- Joung MK, Lee J, Moon S, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.
- Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(1):6-9.
- Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1101-8.
- McGowan JE, Finland M. Usage of Antibiotics in a general hospital: effect of requiring justification. *J Infect Dis*. 1974;130(2):165-8.
- Macedo RS, Onita JH, Wille MP, Furtado GH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs in intensive care unit patients. *Shock*. 2013;39 Suppl 1:24-8.
- Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 2:S90-5.
- Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: Concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61(1):110-28.