



**Diretriz Nacional para Implantação de
Programa de Gerenciamento de
Antimicrobianos em Serviços de
Neonatologia e Pediatria
2025**

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA

15 de maio de 2025



Terceira Diretoria – DIRE3

Danitza Passamai Rojas Buvinich

Gerente Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde – GGTES

Márcia Gonçalves de Oliveira

Gerente de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde - GVIMS/GGTES

Magda Machado de Miranda Costa

Equipe Técnica GVIMS/GGTES

Ana Clara Ribeiro Bello dos Santos

André Anderson Carvalho

Cleide Felicia de Mesquita Ribeiro

Daniela Pina Marques Tomazini

Heiko Thereza Santana

Humberto Luiz Couto Amaral de Moura

Lilian de Souza Barros

Luciana Silva da Cruz de Oliveira

Mara Rúbia Santos Gonçalves

Maria Dolores Santos da Purificação Nogueira

Uiara Cavalcante Silva

Estagiárias

Anna Beatriz Rocha de Oliveira

Laura Castro

Laura Sousa Campos

Autores

Fábio de Araújo Motta	Hospital Pequeno Príncipe – Curitiba/PR
Marinei Campos Ricieri	Hospital Pequeno Príncipe – Curitiba/PR
Vanessa Vilas-Boas	Faculdade de Enfermagem, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Campinas/SP
Roseli Calil	Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção à Saúde da Mulher (CAISM/UNICAMP)
Luiza Souza Rodrigues	Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR) e Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe – Curitiba/PR
Camila Almeida	Hospital e Maternidade Santa Joana – São Paulo/SP
Mara Rúbia Gonçalves	Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS/GGTES/Dire3/ANVISA)

Colaboração

Dandiany Camily Kuczera Sofka	Hospital Pequeno Príncipe – Curitiba/PR
Beatriz Nayra Andrade Dias	Hospital Pequeno Príncipe – Curitiba/PR
Stella Caroline Schenidt Bispo da Silva	Hospital Pequeno Príncipe – Curitiba/PR

Revisão

Bianca Sestren - Hospital Pequeno Príncipe – Curitiba/PR

Ilustrações

Davis Landim

Marinei Campos Ricieri - Hospital Pequeno Príncipe – Curitiba/PR

Revisores externos

Afonso Luis Barth	Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul Câmara Técnica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (CATREM)
Bruno de Melo Tavares	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC - FMUSP) / Hospital Alemão Oswaldo Cruz Grupo de Trabalho Pediatria – Portaria nº 816, de 30/12/2020
Irna Carla Carneiro	Universidade Federal do Pará (UFPA). Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionas à Assistência à Saúde (CNCIRAS)
Karina Peron	Instituto da Criança - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Grupo de Trabalho Pediatria – Portaria nº 816, de 30/12/2020
Laura Czekster Antochewis	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Renata Tigulini de Souza	Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública/ Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente/Ministério da Saúde Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionas à Assistência à Saúde (CNCIRAS) Câmara Técnica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (CATREM)
Rochele Mosmann Menezes	Hospital Santa Cruz/ Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) Grupo Stewardship Brasil - Anvisa
Suzana Vieira da Cunha Ferraz	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) Grupo de Trabalho (GT) Neonatologia – Portaria nº 817, 30/12/2020 Grupo de Trabalho Pediatria – Portaria nº 816, de 30/12/2020

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA

É permitida a reprodução parcial ou total deste documento, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta Diretriz é da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	7
CAPÍTULO 1 – ESTRUTURA DE UM PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS NA PEDIATRIA E NA NEONATOLOGIA	9
1.1 INFECÇÕES BACTERIANAS NA PEDIATRIA E NEONATOLOGIA E O IMPACTO NA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS	9
1.2 MODELO DE ESTRUTURA DE GOVERNANÇA DE PGA	11
1.3 PIRÂMIDE ESTRATÉGICA DO PGA	15
1.5 MAPEAMENTO DO CONSUMO E CUSTO DE ANTIMICROBIANOS	18
CAPÍTULO 2 - PAPEL DE CADA SERVIÇO E PARTICIPAÇÃO EFETIVA DOS MEMBROS DO TIME DE PGA	23
2.1 FARMÁCIA CLÍNICA	23
2.2 LABORATÓRIO DE MICROBIOLOGIA	28
2.3 EQUIPE DE ENFERMAGEM	33
2.4 EQUIPE MÉDICA	36
CAPÍTULO 3 - PARTICULARIDADES DO RECÉM-NASCIDO E CRIANÇAS NO USO DE ANTIMICROBIANOS	41
3.1 IDADE, PESO E ESTATURA	41
3.2 FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA DA ANTIBIOTICOTERAPIA NO PACIENTE RECÉM-NASCIDO E PEDIÁTRICO	44
3.3 FARMACOCINÉTICA DO ANTIMICROBIANO NO PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO	50
3.5 ACESSO VENOSO E A INFUSÃO DE ANTIMICROBIANOS	51
CAPÍTULO 4 - ESTRATÉGIAS PARA IMPLANTAÇÃO E GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS	54
4.1 PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS PARA TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS	54
4.2 TERAPIA EMPÍRICA	54
4.3 TIMEOUT DE ANTIMICROBIANOS	56
4.4 MODELO DE APERTO DE MÃOS DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS (<i>HANDSHAKE ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP</i>)	60
4.5 MONITORAMENTO SÉRICO DE ANTIMICROBIANOS	62
4.5.1.2 Doses recomendadas	67
4.5.2 Aminoglicosídeos	67
4.5.2.1 Ototoxicidade por aminoglicosídeos	68
4.6 TESTES DIAGNÓSTICOS INFECCIOSOS E RELAÇÃO COM O PGA	68
4.7 FERRAMENTA PRAT (<i>PROBLEM RELATED ANTIMICROBIAL THERAPEUTIC</i>)	71
4.7.1 Como funciona a PRAT	71

4.8 AÇÕES PARA PREVENÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS	72
4.9 EDUCAÇÃO	74
CAPÍTULO 5 – INDICADORES DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS EM PEDIATRIA E NEONATOLOGIA	76
5.1 CÁLCULO DAS MÉTRICAS	77
5.2 OUTRAS MÉTRICAS	87
ANEXO I - ORIENTAÇÕES SOBRE OS PRINCIPAIS TESTES LABORATORIAIS NAS ETAPAS	92
PRÉ-ANALÍTICA E INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS	92
ANEXO II - Ações do enfermeiro no PGA	96
ANEXO II - FERRAMENTA PRAT	102
REFERÊNCIAS	105

LISTA DE SIGLAS

AMR - *Antimicrobial Resistance* (Resistência aos antimicrobianos)
AMS - *Antimicrobial Stewardship* (Gerenciamento de antimicrobianos)
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATM - Antimicrobianos
CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC - *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros de Controle e Prevenção de Doenças)
CICr - *Clearance* de creatinina
CrS - Creatinina sérica
DA - Dose de ataque
DOT - *Days of therapy* (Dias de terapia)
FDA - *Food and Drug Administration* (Administração Federal de Alimentos e Medicamentos)
FR - Função renal
ICS - Infecções da corrente sanguínea
IC - Infusão contínua
ID - *Infectious diseases* (Doenças infecciosas)
IRAS - Infecção relacionada à assistência à saúde
IV - Via intravenosa
LCR - Líquido cefalorraquidiano
LOT - *Length of therapy* (Duração de Terapia)
MDR - *Multidrug Resistance* (Multidroga resistente)
MIC - *Minimum inhibitory concentration* (concentração inibitória mínima)
OMS - Organização Mundial da Saúde
OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde
PNPCIRAS - Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
PGA - Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos
PK/PD - Farmacocinética/farmacodinâmica
RAM - Reações adversas a medicamentos
RN - Recém-nascidos
TDM - *Therapeutic Drug Monitoring* (Monitorização terapêutica de medicamentos)
TFGe - Taxa de filtração glomerular estimada
TSA - Teste de suscetibilidade antimicrobiana
UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
UTIP - Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VD - Volume de distribuição
VO - Via oral

Diretriz Nacional para Implantação de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Neonatologia e Pediatria – 2025

APRESENTAÇÃO

Registros de dados de 204 países apontam que o número de mortes associadas à resistência aos antimicrobianos (RAM) já alcançou 4,95 milhões em 2019, sendo considerada a terceira causa de óbitos, ficando atrás apenas da doença isquêmica do coração e acidente vascular cerebral¹. A RAM é, portanto, um fenômeno considerado uma ameaça global à saúde pública, endossado pelo Plano de Ação Global da Organização Mundial de Saúde e Nações Unidas ^{2,3}.

O uso inadequado e excessivo de antimicrobianos é um dos principais fatores no agravamento da preocupante emergência global da RAM no mundo, tornando indispensável o seu gerenciamento criterioso. Esse gerenciamento deve assegurar uma utilização eficiente e segura, com a minimização de efeitos adversos e, sobretudo, a prevenção da seleção e disseminação de microrganismos resistentes.

A gestão do uso de antimicrobianos, por meio de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA), tem entre seus objetivos a mudança sustentável de comportamento nas práticas de prescrição desses medicamentos, abrangendo, desde o diagnóstico correto, até sua administração segura.

A administração de antimicrobianos em recém-nascidos, crianças e adolescentes apresenta especificidades clínicas e farmacológicas que impactam diretamente as estratégias de gerenciamento. Preservar a eficácia desses medicamentos por meio de um uso criterioso nessa população é fundamental para garantir opções terapêuticas futuras e contribuir para a sustentabilidade da saúde pública global.

Esta diretriz tem como objetivo oferecer orientações para o planejamento, a execução e a avaliação de intervenções voltadas ao gerenciamento de antimicrobianos em unidades neonatais e pediátricas. O documento apresenta uma visão abrangente das competências necessárias ao time responsável por esse gerenciamento, com o propósito de subsidiar a prescrição e o uso criterioso desses fármacos. Além disso, busca complementar diretrizes já existentes, fornecendo

recomendações mais detalhadas e adaptadas às especificidades da neonatologia e pediatria, que exigem abordagens diferenciadas.

Além de literaturas científicas e orientações nacionais e internacionais, a elaboração desta diretriz contou também com as importantes experiências de seus autores na implementação do PGA em instituições de saúde, principalmente em unidades pediátricas e neonatais.

CAPÍTULO 1 – ESTRUTURA DE UM PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS NA PEDIATRIA E NA NEONATOLOGIA

1.1 INFECÇÕES BACTERIANAS NA PEDIATRIA E NEONATOLOGIA E O IMPACTO NA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

A resistência aos antimicrobianos é mundialmente reconhecida e temida como um grave problema de saúde pública, levando diversas entidades e órgãos internacionais a desenvolverem ações para o seu combate. No âmbito nacional, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) possui diversas iniciativas, alinhadas com as recomendações internacionais, para o combate da RAM, como as dispostas no Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS), o qual define as ações nacionais para prevenção e controle de infecções nos serviços de saúde brasileiros, e as dispostas no Plano Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos em Serviços de Saúde - PAN-SERVIÇOS DE SAÚDE 2023-2027⁴.

Entre essas iniciativas brasileiras estão a publicação, pela Anvisa, de uma diretriz nacional com orientações para elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) em serviços de saúde⁵.

O PGA foi concebido como uma estratégia coordenada para promover o uso apropriado dessa classe de medicamentos, incluindo os antibióticos, especialmente no ambiente hospitalar. Embora sua implementação tenha avançado significativamente entre pacientes adultos, sua aplicação na população infantil — em especial entre recém-nascidos prematuros — ainda enfrenta importantes desafios, exigindo adaptações que considerem as particularidades clínicas e farmacológicas dessa faixa etária.

Entre os fatores que dificultam o gerenciamento de antimicrobianos em crianças, podem ser citados: mudanças na composição corporal e na função dos órgãos de uma criança ao longo do tempo, os quais podem variar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos associados a diferentes classes de antibióticos; falta de estudos farmacocinéticos na população infantil, determinação de dose e de duração de terapia, levando a uma extrapolação das indicações para adultos; dificuldade no diagnóstico

de sepse neonatal e de infecções graves em recém-nascidos; relutância dos prescritores em interromper o uso de antibióticos⁶.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que as infecções bacterianas causam aproximadamente 25% dos 2,8 milhões de mortes neonatais anuais, além de deficiências de desenvolvimento neurológico de longo prazo nos sobreviventes⁷.

O risco de adquirir uma doença infecciosa é maior em crianças, especialmente recém-nascidos⁸. Em adição, a resistência aos antimicrobianos é uma ameaça crescente para a população infantil, restringindo as opções terapêuticas para tratamento de infecções. Muitos fatores de risco para infecção ou colonização por microrganismos multirresistentes ocorrem na população infantil, incluindo as elevadas taxas de exposição a antibióticos em recém-nascidos prematuros ou com malformações congênitas, pacientes submetidos a procedimentos invasivos, hospitalizações prolongadas e uso de imunossupressão⁹.

A apresentação e o manejo das infecções em crianças, incluindo os neonatos, também diferem quando comparados com os adultos, portanto, de acordo com a Declaração da Sociedade Mundial de Doenças Infecciosas Pediátricas (WSPID), na 10ª conferência da declaração de combate à resistência aos antimicrobianos, essa população requer consideração especial tanto no PGA quanto no Programa de Prevenção e Controle de Infecção¹⁰.

Os 5 componentes principais da Declaração da WSPID para combate a RAM estão ilustrados na Figura 1.

Declaração WSPID* modificada para combate à resistência antimicrobiana



*WSPID: World Society of Pediatric Infectious Disease

**AWaRe: Access, Watch, Reserve

Figura 1 - Cinco componentes principais da Declaração da WSPID para combate a RAM. (Fonte: Adaptado de WHO, 2019).

1.2 MODELO DE ESTRUTURA DE GOVERNANÇA DE PGA

Embora o presente documento seja voltado para desenvolver um PGA neonatal/pediátrico é importante salientar que tanto os componentes essenciais desse programa, assim como toda a sua estrutura de governança, possuem as mesmas estratégias aplicadas nas diretrizes para os adultos.

O modelo de estrutura e governança do PGA basicamente é dividido em visão estratégico-tático e operacional (Figura 2).

O grupo estratégico-tático deve ser composto pela Comissão/Núcleo do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos, a qual faz parte a alta direção e os representantes da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), Chefes de Departamento, Comissão de Farmácia e Terapêutica, Núcleo de Qualidade e Segurança do Paciente e o time PGA¹¹.

A visão operacional é representada pelo time PGA e do qual devem fazer parte os médicos, microbiologistas, enfermeiros, farmacêuticos e facilitadores, este podendo ser representados por diversos profissionais de saúde (Figura 2).

Sobre o papel dos facilitadores esclarecemos que é equivalente ao que a literatura internacional chama de "*champion*" do gerenciamento de antimicrobianos, ou seja, são aqueles colaboradores que participam ativamente nas ações propostas pelo time PGA, auxiliando na adesão às intervenções de gerenciamento de antimicrobianos na sua unidade.

Os facilitadores geralmente possuem um perfil de liderança e comprometimento diferenciado na sua unidade, de modo que se tornam uma espécie de "defensores" do uso criterioso de antimicrobianos e são o ponto de interlocução entre a unidade clínica onde atua e os profissionais do time PGA¹².

Pela característica que os facilitadores têm de orientar seus pares no uso de antimicrobianos e influenciar mudanças comportamentais, é recomendado que a Comissão PGA identifique os potenciais "*champions*" (facilitadores) e invista no treinamento formal com temas relacionados ao uso de antimicrobianos. Isso pode, inclusive, ser considerado uma estratégia do PGA.

Sobre a composição do time PGA, devem fazer parte todos os serviços e profissionais que atuam diretamente ou indiretamente com o uso de antimicrobianos.

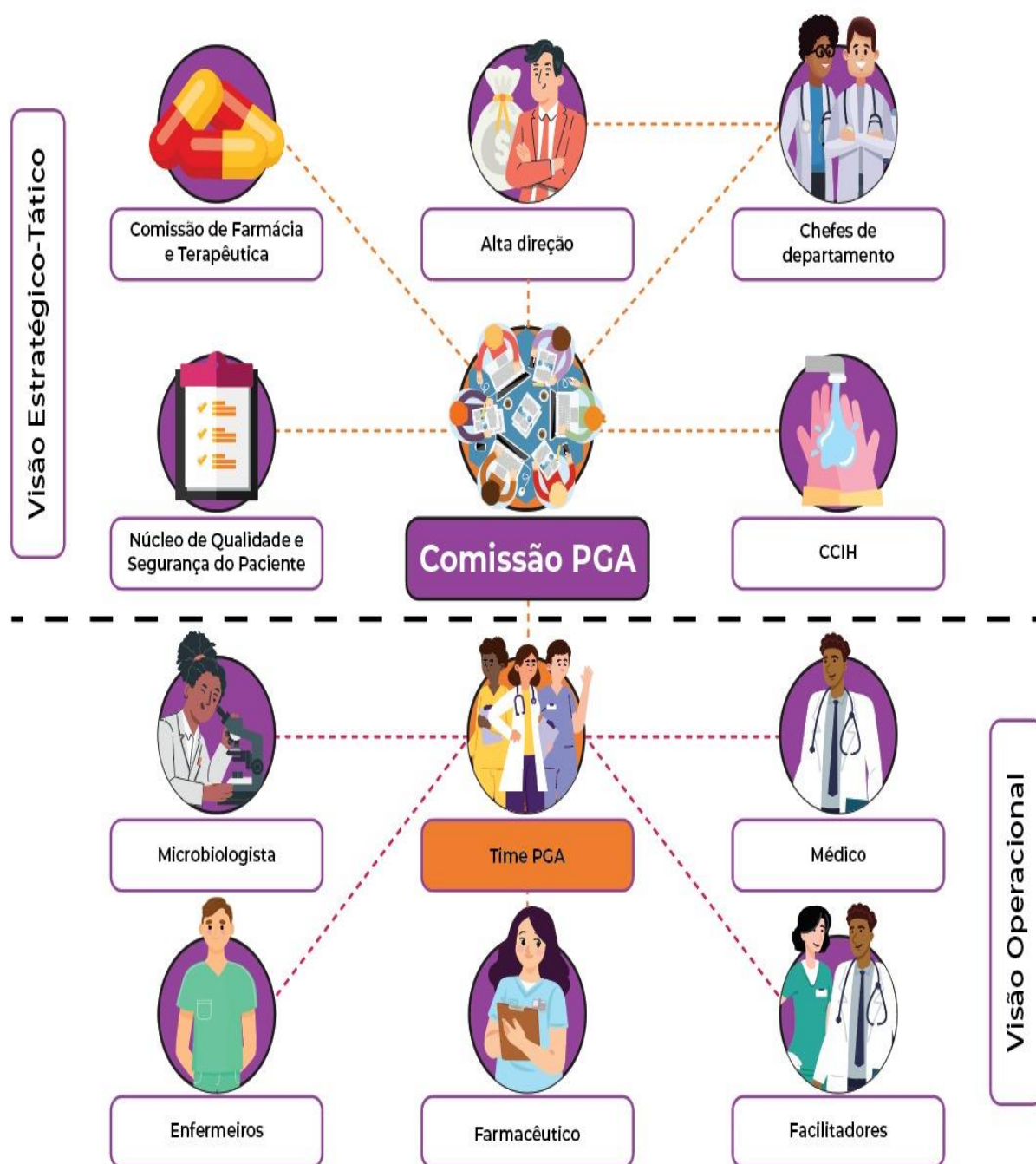


Figura 2 - Modelo de estrutura de governança do PGA.

Fonte: Adaptado de WHO, 2019.

Na figura 3, dividimos o time PGA em operacional e de suporte, sendo o primeiro representado pelos profissionais que executam as ações do gerenciamento de antimicrobianos (ATM) e colocam em prática os objetivos do programa¹³.

Os profissionais do time operacional são o infectologista ou pediatra com *expertise* em antimicrobianos, farmacêutico clínico, microbiologista, enfermeiro assistencial e profissional do controle de infecção.

No time de suporte estão os profissionais que indiretamente prestam apoio, dentro da sua habilidade profissional e poder de decisão, para que as ações do programa aconteçam. São eles: administrador hospitalar, profissional da tecnologia da informação, equipe médica e de enfermagem.

Compor e oficializar o time PGA é uma prerrogativa para a estrutura e funcionamento do PGA na pediatria e neonatologia.

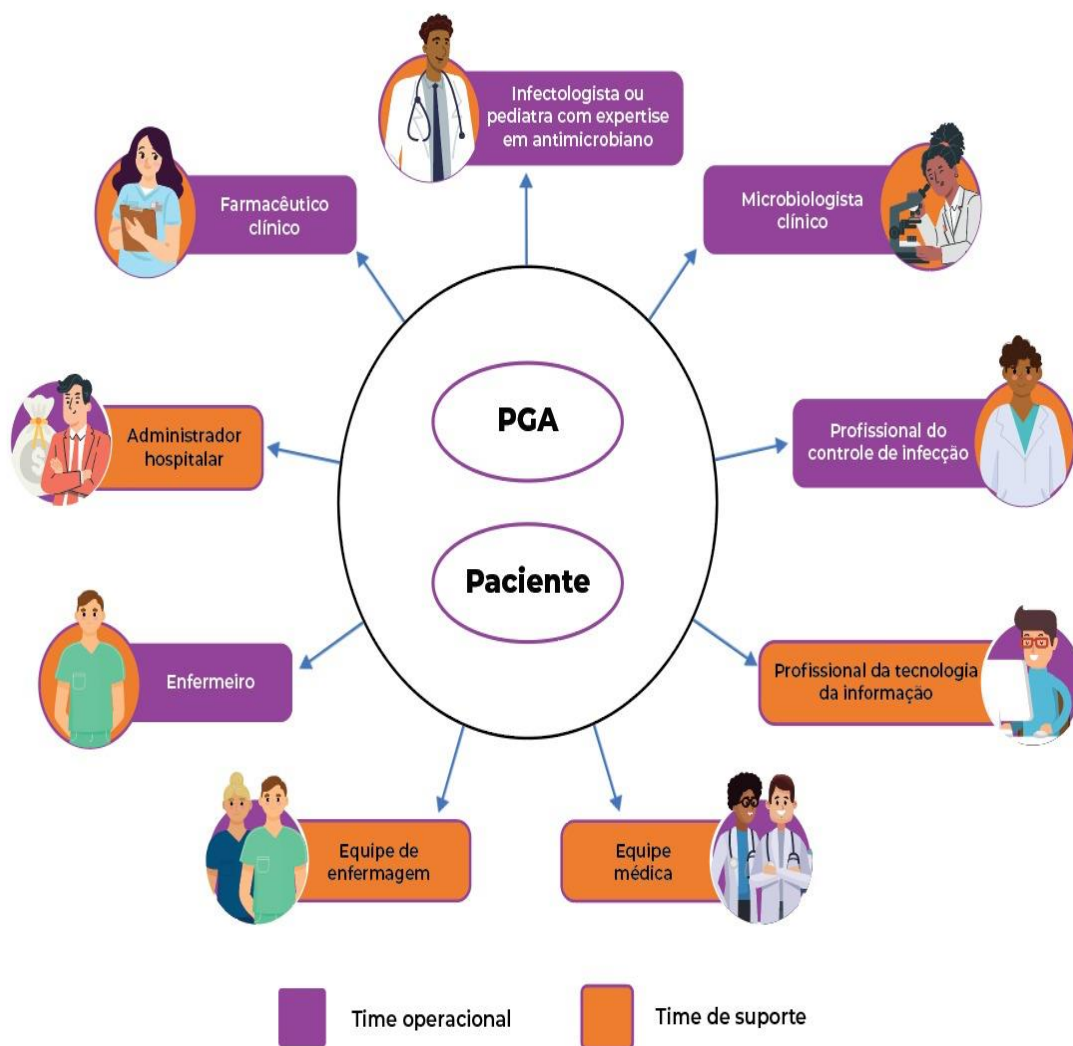


Figura 3 - Composição do Time PGA.
Fonte: Adaptado de Apisarnthanarak, et al., 2018.

1.3 PIRÂMIDE ESTRATÉGICA DO PGA

Um dos elementos necessários para a implantação do PGA é o apoio político e financeiro da alta direção da instituição de saúde. O que ocorre é que nem sempre a alta administração entende e conhece os objetivos, desafios e resultados de um PGA. Nesse sentido, a visão estratégica tem que ser retroalimentada pela visão tática e operacional, respectivamente, coordenação do programa e time PGA (Figura 4).

O ponto de inflexão dessa pirâmide estratégica do PGA é a visão tático-operacional, sendo necessário avaliar qual é o melhor modelo de programa de acordo com a estrutura institucional existente. Por exemplo, a equipe operacional (time PGA) estará ligada à equipe de controle de infecção ou será considerada um setor separado e autônomo? Ambos os modelos vão encontrar vantagens e desvantagens e a resposta para essa questão estará na capacidade que cada instituição terá de articulação entre a alta direção e o nível tático operacional.

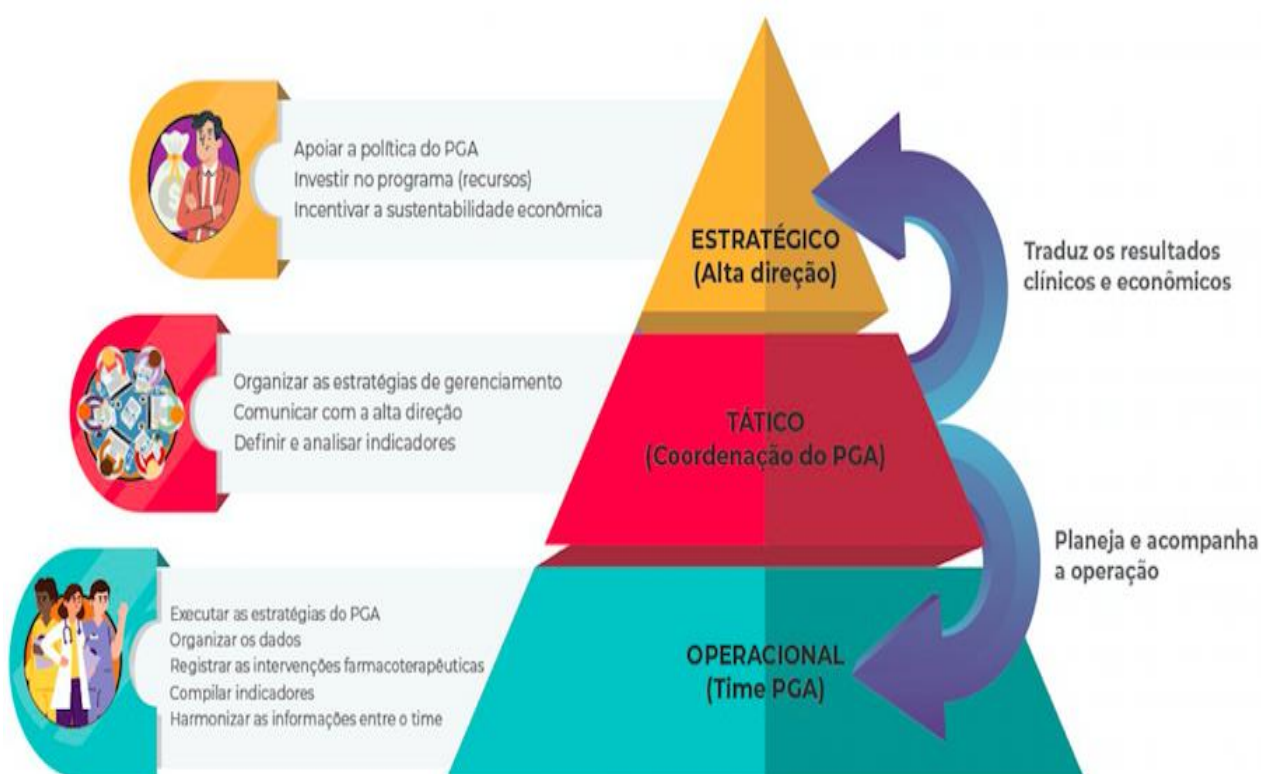


Figura 4 - Pirâmide estratégica do PGA.

Fonte: Autoria de Marinei Ricieri, 2024.

O papel da coordenação do programa (nível tático) é crucial, seja ela médica e/ou farmacêutica, pois o nível tático traduz os resultados clínicos e econômicos para o nível estratégico, ou seja, a alta liderança precisa saber se está obtendo retorno sobre seu investimento, podendo a economia de custos ser medida, por exemplo, pelas despesas relacionadas ao uso de antimicrobianos (medicamentos, diárias, outros).

Ao mesmo tempo, a interface do nível tático com o operacional visa planejar e acompanhar as ações do uso de antimicrobianos. Os PGA não precisam ser verticais dentro das unidades de pediatria e neonatologia, visto as dificuldades naturais de se encontrar profissionais especializados em infectologia pediátrica/neonatal, mas podem e devem funcionar com outros programas existentes, que juntos melhoram a qualidade da assistência, a prevenção e controle de infecções e a gestão de antimicrobianos.

Tais contribuições podem surgir através de profissionais do departamento de enfermagem, farmácia hospitalar e clínica, microbiologia, terapia intensiva pediátrica e neonatal, que se conectam ao grupo de profissionais líderes do PGA para que possam coordenar esse processo, mesmo sem possuir *expertise* formal na área pediátrica/neonatal. A conformação ideal e o modelo de governança vão depender do perfil de cada unidade, da realidade institucional e de sua disponibilidade de recursos, principalmente recursos humanos com conhecimentos específicos ou que possam ser capacitados para atuar na área.

Para tanto, uma análise situacional acompanhada de um plano de ação é um passo fundamental para a implantação e sustentabilidade de um PGA. Importante salientar que para desenvolver um PGA voltado para pediatria/neonatologia devem ser seguidas a mesma estrutura de componentes essenciais dos programas de gerenciamento de antimicrobianos, conforme descrito na Diretriz Nacional para Elaboração do PGA em Serviços de Saúde⁵.

1.4 DIAGNÓSTICO SITUACIONAL DO PGA DA INSTITUIÇÃO

Considerando que o Brasil possui uma diversidade de hospitais em número de leitos, complexidade, estrutura e recursos, é muito difícil ter um modelo de PGA que atenda a todas as realidades. Nesse sentido, o ideal é que o processo de implantação do programa aconteça, como primeiro passo, tendo o serviço de saúde que realizar o seu diagnóstico situacional, onde ele irá conhecer sua estrutura (física, tecnológica e de recursos humanos) e processo de trabalho referente ao gerenciamento de antimicrobianos.

Para isso, indicamos como guia orientador o questionário para avaliação do PGA, disponível no Anexo III, página 89-93, da Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde¹⁴.

O segundo passo é realizar uma análise dos pontos chaves do diagnóstico situacional e traçar estratégias prioritárias para operacionalização do programa, destacando quais são os pontos fortes do seu serviço para mantê-lo e servir de experiência, bem como quais são as oportunidades de melhoria.

Como terceiro passo, recomendamos adotar uma ferramenta de gestão de qualidade para traçar um plano de ação (SW2H, PDCA) e acompanhar as etapas de implantação do PGA (Figura 5).

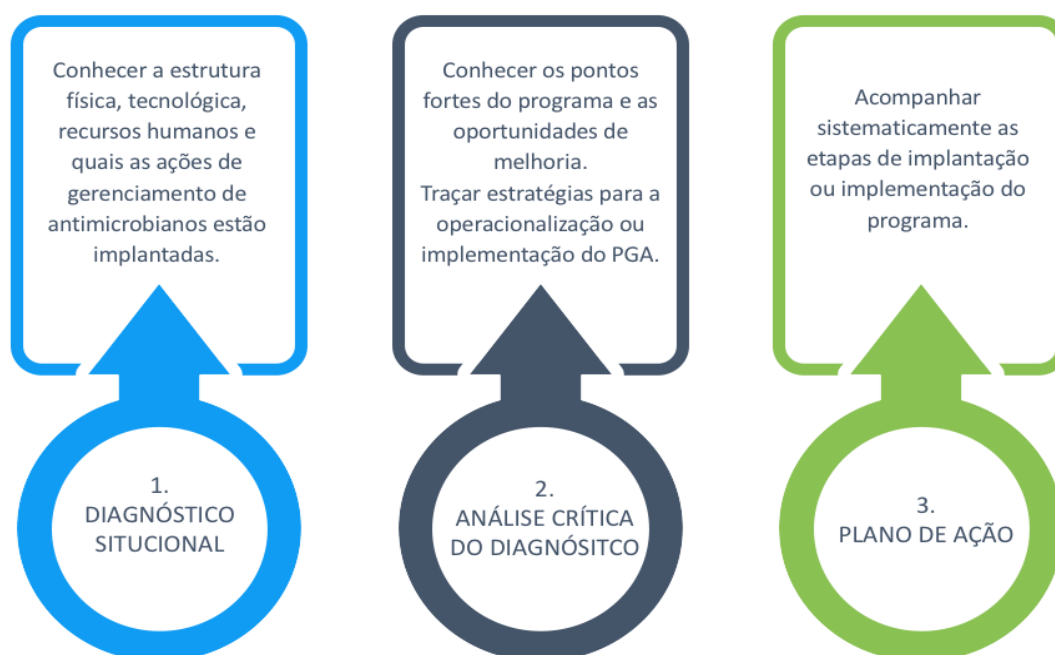


Figura 5 – Plano para o diagnóstico situacional do PGA.

Fonte: Autoria de Marinei Ricieri, 2024.

1.5 MAPEAMENTO DO CONSUMO E CUSTO DE ANTIMICROBIANOS

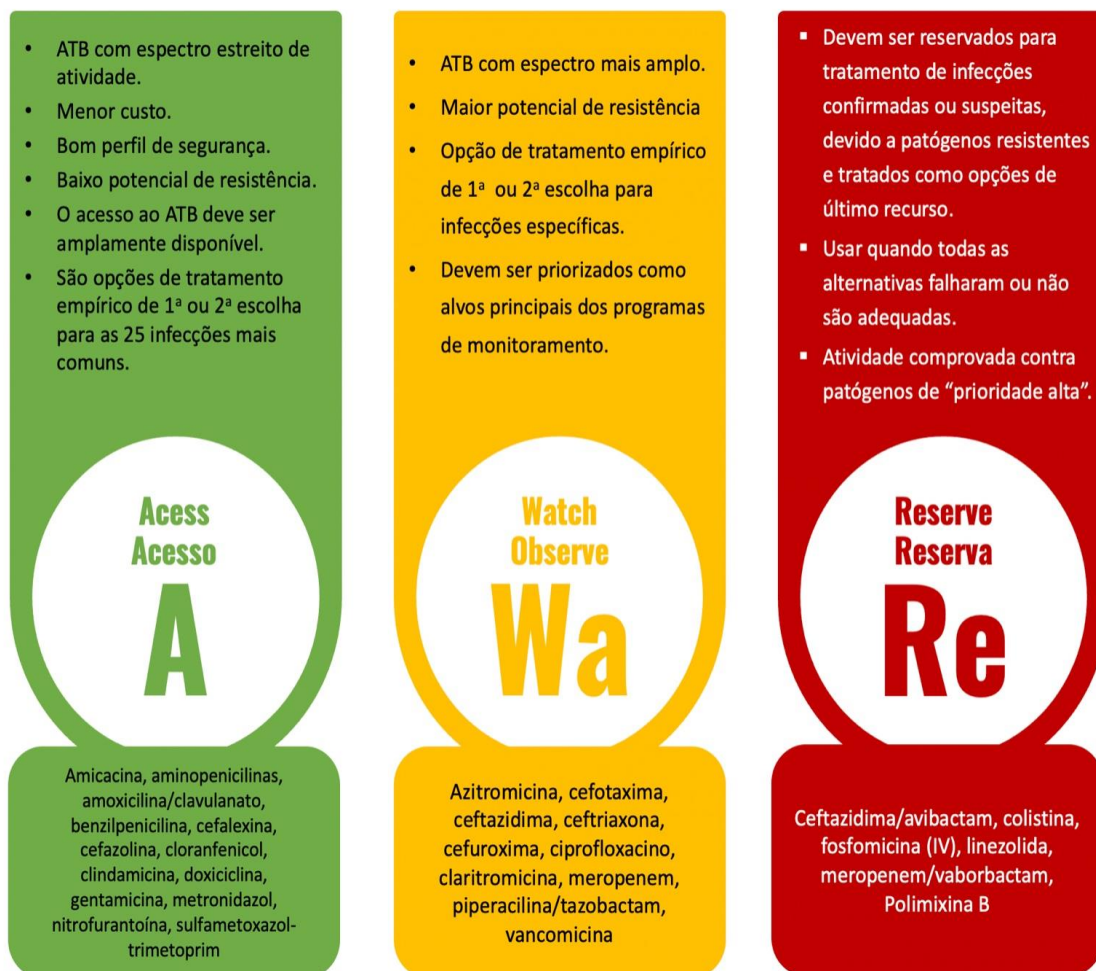
Como parte do processo de diagnóstico para implantação do PGA é importante conhecer e definir ferramentas para mapeamento do consumo, custos e espectro de ação dos antimicrobianos utilizados nos serviços de saúde, de modo que esse resultado auxilie na escolha da melhor ou mais viável estratégia para o programa.

Diante de uma clara necessidade de se utilizar ferramentas simples para melhorar a qualidade da prescrição de antibióticos globalmente, em 2001 a OMS criou a classificação *AWaRe*, que se refere aos antibióticos comumente usados dispostos em 3 grupos: *ACCESS* (acesso), *WATCH* (observe) e *RESERVE* (reserva) (Figura 5). A ferramenta *AWaRe* se aplica a ambientes de alta, média e baixa renda, tanto na atenção primária à saúde, quanto no ambiente hospitalar.

Essa ferramenta é útil para priorizar e monitorar o uso de antibióticos e as atividades de PGA, com recomendações sobre quando usá-los em cada categoria, auxiliando a equipe multidisciplinar do PGA a dar suporte para os protocolos institucionais, no sentido de classificar a antibioticoterapia nestas três categorias: acesso, observe ou reserva.

A estratificação dos dados de consumo total de antimicrobianos pelos grupos *AWaRe* pode ser realizada em vários níveis, inclusive no nível nacional, estadual, regional, institucional e até por enfermaria clínica. Isso permite o monitoramento geral do progresso nacional e global em direção à meta da OMS de aumentar a proporção do consumo global de antibióticos no grupo *ACCESS* para $\geq 60\%$. As características e indicação de cada grupo estão explicados na figura 6.

Outra ferramenta que pode ser utilizada para priorizar e monitorar o uso de antimicrobianos, do ponto de vista do consumo e custo, é a Curva ABC de medicamentos. Trata-se de um método de classificação que pode ser usado para medicamentos, de acordo com a quantidade física e representatividade financeira¹⁶.



Legenda: ATB: antibióticos.

Figura 6 - Classificação AWaRe de antimicrobianos.

Fonte: WHO, 2022.

A curva ABC (ou curva 80/20) separa o gráfico de Pareto em três partes - A, B, C - dividindo o dado analisado em função do seu percentual de impacto/resultado. Muito usada para gestão de estoque, geralmente na parte A estão os 20% dos produtos responsáveis por 80% dos custos; na parte B estão 30% dos itens responsáveis por 15% do valor; e na parte C estão os 50% da quantidade com representatividade de 5% dos custos (Figura 7)¹⁷.

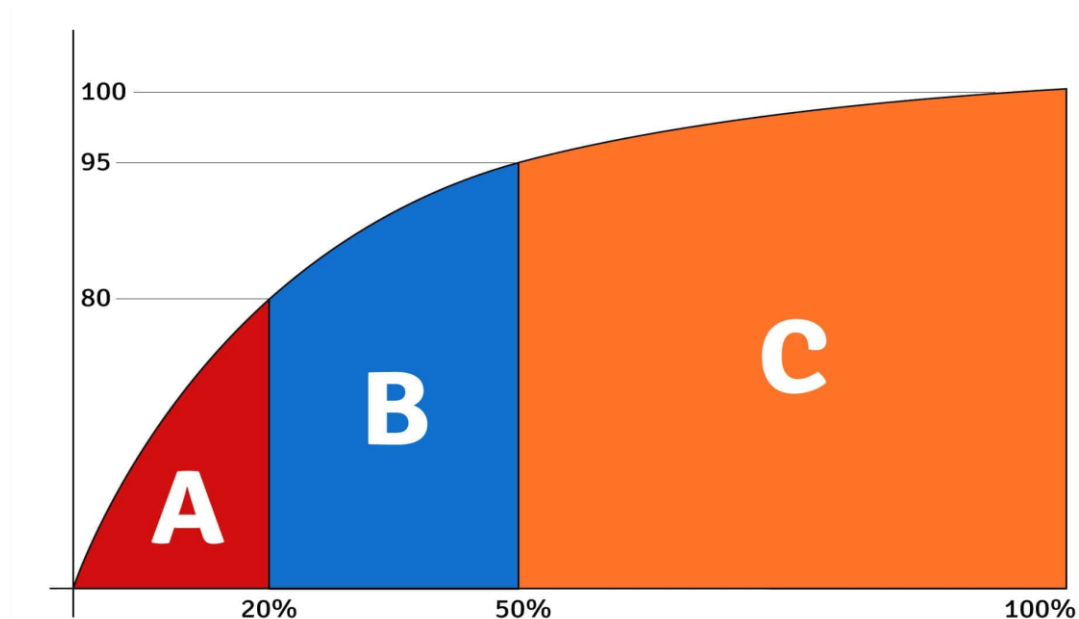


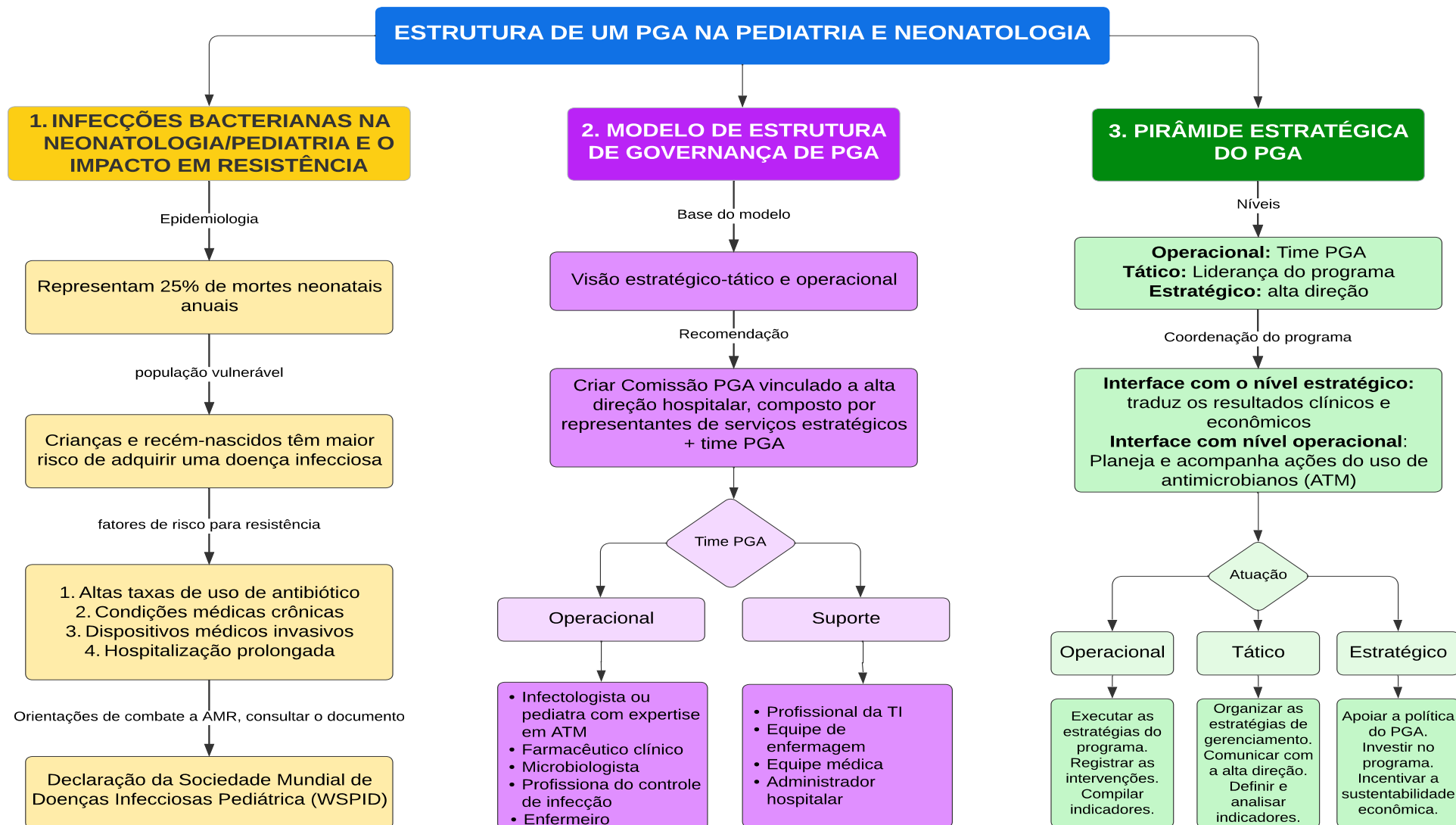
Figura 7 – Curva ABC.
Fonte: Bruno Soares, 2022.

Um exercício sugerido para realizar localmente é separar no relatório da Curva ABC os itens da categoria antimicrobianos e quantificar o quanto essa categoria representa em relação ao total de itens da curva ABC.

Posteriormente, listar quais são os antimicrobianos de maior consumo e custo. Por fim, classificar esses antimicrobianos de acordo com a classificação *AWaRE*, para criar informação e conscientização da equipe quanto aos seus principais desafios de controle e gestão de antimicrobianos a serem trabalhadas na prática do programa. Consulte nas próximas páginas o resumo do capítulo 1 em formato de mapa mental.

RESUMO CAPÍTULO 1

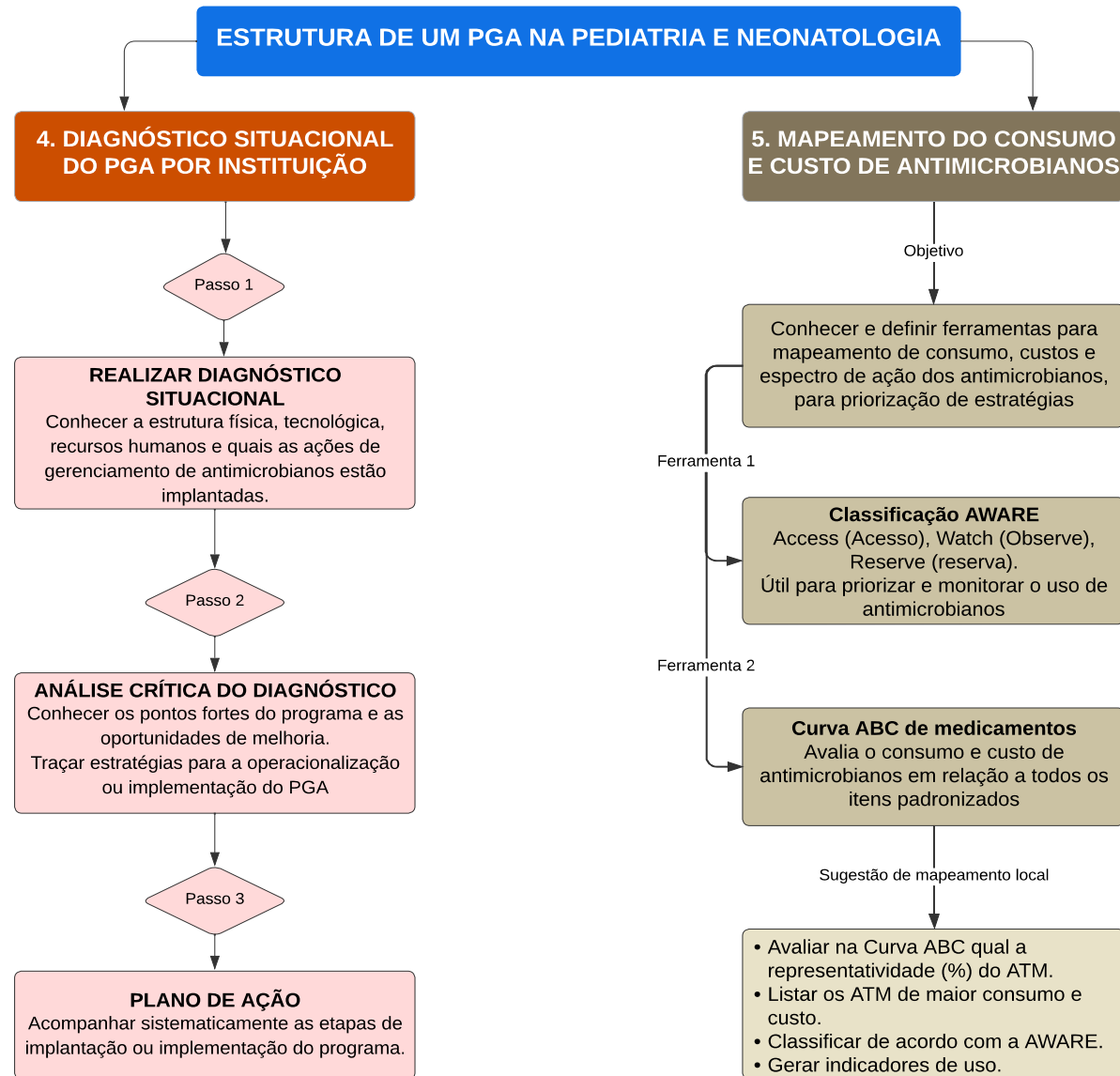
Diretriz Nacional de Implantação de PGA em Serviço de Pediatria e Neonatologia



Mapa mental elaborado por Marinei Ricieri, baseado no conteúdo do Capítulo 1 (2025).

RESUMO CAPÍTULO 1 - Parte 2

Diretriz Nacional de Implantação de PGA em Serviço de Pediatria Neonatologia



CAPÍTULO 2 - PAPEL DE CADA SERVIÇO E PARTICIPAÇÃO EFETIVA DOS MEMBROS DO TIME DE PGA

O gerenciamento de antimicrobianos pressupõe uma abordagem multidisciplinar e integrada entre diversos serviços, entre eles, os serviços médico, farmácia hospitalar e clínica, microbiologia, enfermagem e outros de suporte, como tecnologia da informação e qualidade e segurança do paciente.

Representantes destes serviços farão a composição do time de gerenciamento de antimicrobianos, incluindo a divisão de papéis entre time operacional e de suporte.

Na opinião desse grupo de trabalho e especialistas, o gerenciamento de antimicrobianos na perspectiva da neonatologia/pediatria considera como essencial a quadrangulação entre os profissionais médicos (infectologista e/ou neonatologista e/ou pediatra), enfermeiros, farmacêuticos clínicos e microbiologistas.

Essa cadeia de valor entre os principais membros da equipe, a qual chamamos de abordagem multimodal no uso de antimicrobianos, deve ser alinhada quanto à definição clara do papel de cada um de acordo com a sua habilidade/conhecimento.

2.1 FARMÁCIA CLÍNICA

A farmácia clínica é um eixo estruturante da operacionalização das ações do PGA, por motivos como: a) envolvimento em toda a cadeia terapêutica do antimicrobiano (desde a logística até a clínica); b) conhecimento em medicamento e farmacologia/farmacocinética; c) interface com todos os membros e serviços relacionados ao uso de antimicrobianos (médicos, microbiologista, equipe de enfermagem e paciente).

Para o desenvolvimento do PGA em pediatria e neonatologia é necessário conhecimentos farmacocinéticos específicos para esse grupo de pacientes e suas particularidades, além de conhecimento em antimicrobianos e em habilidades de comunicação para trabalho multidisciplinar (Figura 8).

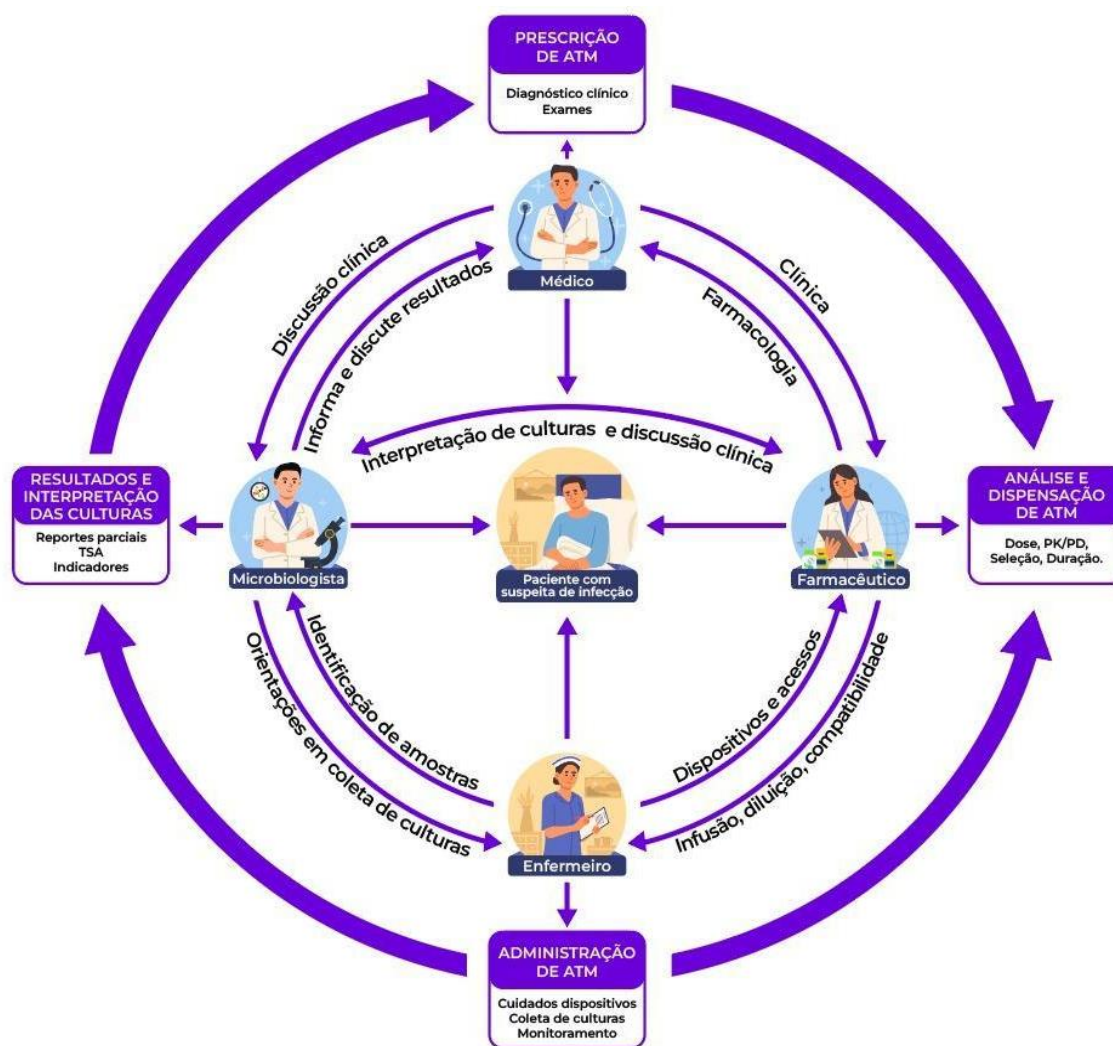


Figura 8 - Abordagem multimodal do uso de antimicrobianos

Fonte: Autoria Marinei Ricieri, 2022.

A participação do farmacêutico clínico no time operacional do PGA já está consagrada na Europa e Estados Unidos, inclusive participando como co-líder do programa. Porém, para assumir essa função o farmacêutico precisa ser treinado em doenças infecciosas e/ou em gerenciamento de antimicrobianos, o que é referenciado como farmacêutico clínico ID (derivado de *infectious diseases*) ou farmacêutico AMS (*Antimicrobial Stewardship*)¹⁸.

No Brasil, não existe ainda essa formação chancelada por uma sociedade de classe, como observado nos Estados Unidos pela *Society of Infectious Diseases Pharmacists*.

Na experiência internacional, muitos PGA são dirigidos por farmacêuticos clínicos e as qualidades desses profissionais que favorecem esse modelo estão

na facilidade que possuem para acessar informações dos prontuário e do laboratório; interpretar dados clínicos do paciente; dispor de conhecimento em antibioticoterapia e noções de microbiologia; realizar interface com todo o time PGA, pacientes e cuidadores¹⁹.

A ideia de um modelo de PGA dirigido pelo farmacêutico clínico treinado em antimicrobianos é escalar e capilarizar o trabalho do médico infectologista ou pediatra e neonatologista com *expertise* no uso de antimicrobianos, trazendo qualidade técnica para a discussão dos casos e otimizando um recurso que é relativamente escasso, sobretudo do especialista (infecção-pediatra), visto que muitas instituições não dispõem desse profissional.

2.1.1 Participação efetiva do farmacêutico clínico

O que se espera dos farmacêuticos do PGA é que eles tenham bom conhecimento em farmacologia, farmacocinética e farmacodinâmica dos antimicrobianos padronizados na instituição, para que possam auxiliar na otimização da antibioticoterapia e prevenção de eventos adversos. O farmacêutico clínico deve estar familiarizado com as infecções epidemiologicamente importantes e as diretrizes clínicas de tratamento, além de se envolver em ações educativas no uso de antimicrobianos. Ao mesmo tempo, também devem ter um entendimento do funcionamento da farmácia hospitalar, visando a padronização dos antimicrobianos e o suprimento dos mesmos²⁰.

O caminho para o farmacêutico ser treinado para adquirir habilidades de raciocínio clínico e *expertise* no manejo de antimicrobianos na pediatria e neonatologia é dominar a farmacocinética de antimicrobianos nessa população; participar da visita multidisciplinar (*round*) com a equipe médica, de enfermagem e do laboratório de microbiologia; e dominar a interpretação de resultados laboratoriais (bioquímicos e microbiológicos)²¹.

Baseado na experiência dos autores, a Figura 9 descreve as atividades do farmacêutico clínico do time operacional do PGA em quatro perspectivas:

1) Faz com autonomia: realiza intervenções sozinho, sem precisar discutir com o infectologista por já ter adquirido experiência e conhecimento para tal;

2) Promove discussão: avalia situações elaboradas e diferenciadas para discutir com infectologista ou equipe assistencial;

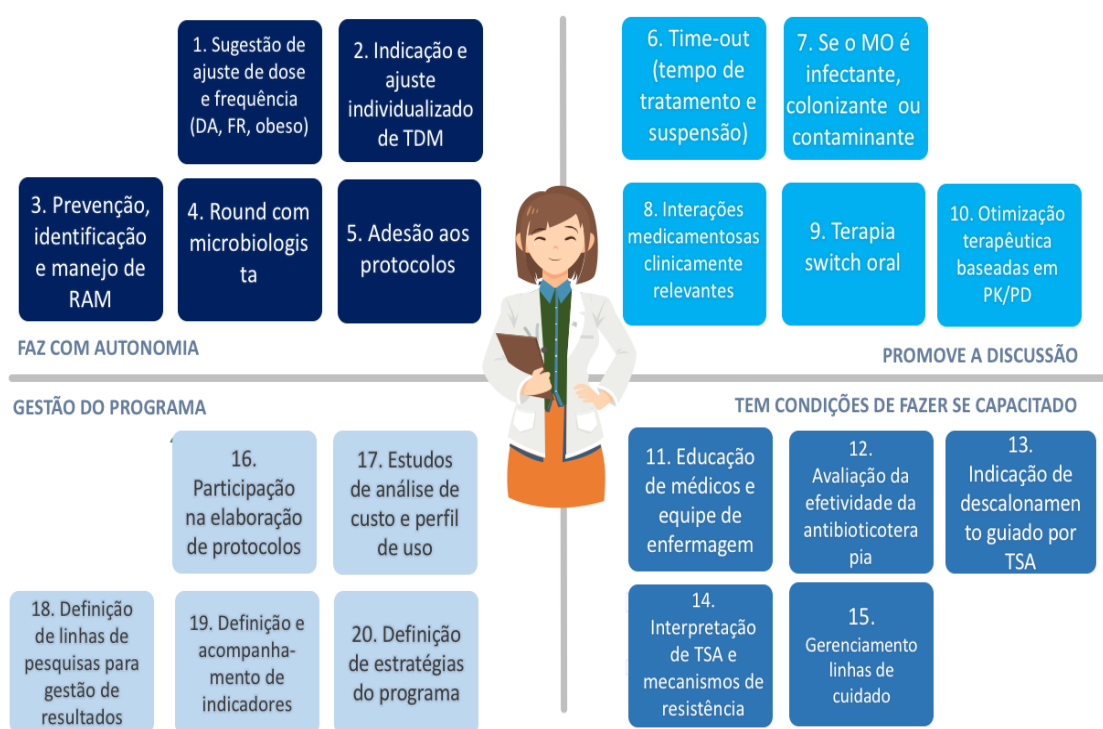
3) Tem condições de fazer se capacitado: realiza atividades e intervenções se estiver capacitado tecnicamente nos temas que compõe o uso de antimicrobianos;

4) Gestão do programa: executa atividades com o intuito de gerar pesquisa, registro e resultados por meio de indicadores.

Outras atividades que compõem a participação efetiva do farmacêutico do PGA podem ser:

- Interconectar os profissionais do time operacional e de suporte;
- Propor e realizar as intervenções necessárias ao PGA junto ao líder do programa;
- Dar suporte aos enfermeiros assistenciais orientando sobre infusões, compatibilidades e diluições de antimicrobianos, que podem fazer considerável diferença no resultado final do tratamento do paciente pediátrico;
- Promover adesão ao preenchimento de formulários de restrições e/ou justificativas de uso de antimicrobianos;
- Identificar casos que necessitem serem referenciados aos médicos especialistas em doenças infecciosas e/ou microbiologistas;
- Contribuir para a elaboração e revisão de guias sobre o uso de antimicrobianos;
- Auxiliar na avaliação de pacientes suspeitos de infecções, sobretudo com a revisão de prontuários;

- Oferecer suporte técnico e especializado aos profissionais médicos responsáveis pelos pacientes internados, incluindo orientações apropriadas sobre o uso criterioso de antimicrobianos;
- Sugerir testes diagnósticos apropriados para a detecção de infecção;
- Participar de pesquisas relacionadas ao uso de antimicrobianos e seus efeitos;
- Participar ativamente na educação de prescritores;
- Monitorar indicadores de uso de antimicrobianos;
- Realizar ações educacionais para pacientes e cuidadores;
- Elaborar e implementar protocolos de dessensibilização aos antimicrobianos.



Legenda: DA: dose de ataque; FR: função renal; RAM: resistência aos antimicrobianos; TDM: monitorização terapêutica de medicamento; MO: microrganismo; PK/PD: farmacocinética/farmacodinâmica; TSA: teste de suscetibilidade antimicrobiana.

Figura 9 – Atividades do farmacêutico clínico treinado em antimicrobianos.

Fonte: Autoria Marinei Ricieri, 2022.

2.2 LABORATÓRIO DE MICROBIOLOGIA

Os testes laboratoriais influenciam em muitas decisões relativas aos cuidados de saúde e, por isso, a boa gestão de toda a cadeia diagnóstica, desde sua fase inicial (pré-analítica) até o entendimento sobre seu impacto no paciente, deve ter como objetivo garantir que o melhor teste laboratorial seja solicitado para o paciente certo, e que o seu resultado seja útil e oportuno no manejo do mesmo (Figura 10)^{22, 23, 24}.

A qualidade do diagnóstico microbiológico tem um papel central na investigação das doenças infecciosas, por orientar um tratamento otimizado e promover a detecção e controle de surtos ou da emergência de patógenos resistentes^{22, 23, 25}.

O laboratório de microbiologia é responsável pelo processamento adequado da amostra clínica, incluindo sua viabilidade, rastreabilidade, registros, desenvolvimento e atualização dos procedimentos operacionais padrão – POP, controle de qualidade em cada etapa do processamento e gerenciamento de insumos. Além disso, também é responsável pelas práticas de biossegurança apropriadas que devem ser observadas durante todo o processo^{22, 23, 25}.

Os relatórios laboratoriais também fornecem a base principal para determinar a incidência de infecções por microrganismos resistentes que, por sua vez, são úteis na avaliação da realidade institucional, contribuindo na elaboração das estratégias de terapia antimicrobiana empírica. Entretanto, os recursos e habilidades necessários para realizar uma microbiologia acurada e confiável são escassos em ambientes com baixo investimento precisando, portanto, do apoio da alta gestão²⁶.

Investir em serviços de microbiologia clínica e em treinamento profissional, para que atendam um conjunto mínimo de padrões de qualidade, é de extremo valor tanto para o atendimento clínico de rotina, quanto para a detecção precoce de surtos hospitalares.

Neste sentido, a implementação de uma governança sólida é fundamental para garantir a retenção de pessoal qualificado, a manutenção de equipamentos

e recursos, bem como a adoção de um padrão de qualidade, com práticas seguras^{27, 26}.

A interface entre o microbiologista e as equipes clínicas também precisa ser fortalecida. Atualmente, questões sobre custo-benefício e quanto a necessidade de implementar novas tecnologias, considerando as limitações das técnicas clássicas, estimulam a terceirização de laboratórios hospitalares para um ambiente externo ao serviço de saúde. Este processo pode contribuir para o distanciamento dos microbiologistas das equipes que atuam na assistência ao paciente, os restringindo em funções cada vez mais técnicas de bancada^{28,29}.

Por outro lado, o aumento da resistência aos antimicrobianos (RAM) e a consequente necessidade de implementação de PGA e de métodos diagnósticos inovadores - com suas incertezas, diferenças quanto ao desempenho, necessidade de implantação e de orientação interpretativa - aumenta a relevância clínica dos microbiologistas^{28,14}.

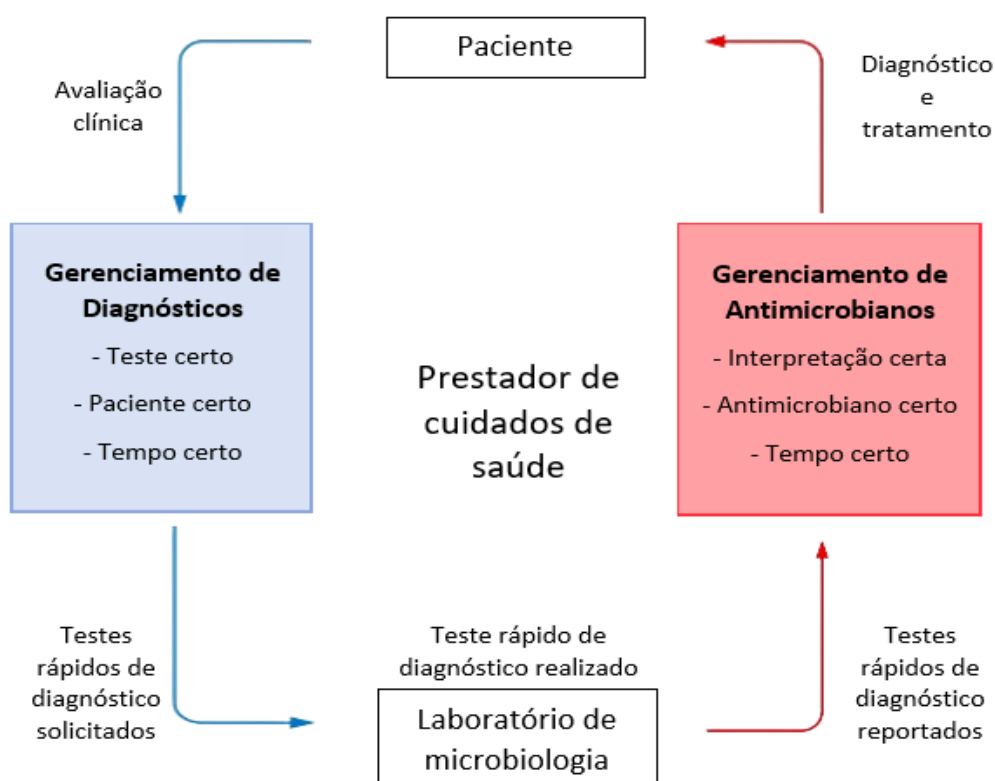


Figura 10 - Gestão diagnóstica e gestão de antimicrobianos no manejo clínico de pacientes com doenças infecciosas.

Fonte: Adaptado de Messacar, C, et al., 2017.

Espera-se então que, nesse contexto, o profissional se reafirme como fonte de conhecimento especializado diferenciado, apto não apenas à condução, orientação e gerenciamento da cadeia diagnóstica (fases pré-analítica, analítica e pós-analítica), mas também como agente promotor de ações de treinamento e capacitação de outros profissionais dentro do time de gerenciamento de antimicrobianos.

2.2.1 Participação efetiva do microbiologista

É importante que o microbiologista esteja atento às diferenças nas práticas laboratoriais em neonatologia e pediatria, motivadas, entre outros fatores, pelas diferenças epidemiológicas das doenças infecciosas nessas populações, aos desafios na obtenção de amostras clínicas para análise laboratorial e eventuais diferenças nas técnicas de coleta³⁰.

O diagnóstico das infecções no recém-nascido é muitas vezes difícil, uma vez que a sintomatologia é inespecífica, podendo fazer parte do quadro clínico de outras doenças. Nesse sentido, frente a sinais e sintomas clínicos sugestivos de infecção, uma vez afastadas outras causas possíveis, é necessário complementar a investigação com exames laboratoriais, visando o início do tratamento o mais precocemente possível^{31, 32}.

A coleta de culturas, especialmente de sítios estéreis, é fundamental no diagnóstico das infecções e, entre os exames, destacamos a realização de hemoculturas, cultura de líquido cefalorraquidiano (LCR) e urocultura, indicada somente na investigação de sepse tardia^{31, 32}.

Considerando as infecções mais comuns em neonatologia e pediatria e os desafios pré-analíticos e na interpretação dos resultados laboratoriais, sintetizamos em uma tabela (Anexo I) algumas das principais considerações.

O diagnóstico microbiológico é importante por gerar impacto tanto no tratamento do paciente, quanto na saúde pública, mas, para tanto, uma comunicação clara e efetiva dos dados, incluindo a liberação de resultados parciais, que direcionam a equipe clínica quanto a tomada de decisões, torna-se fundamental (Figura 11).

Entre as responsabilidades do microbiologista no PGA estão:

- Avaliação da viabilidade da amostra biológica;
- Recuperação e identificação do possível agente etiológico;
- Avaliação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos;
- Caracterização da epidemiologia local;
- Monitoramento de surtos, microrganismos emergentes e de variações no perfil de sensibilidade.

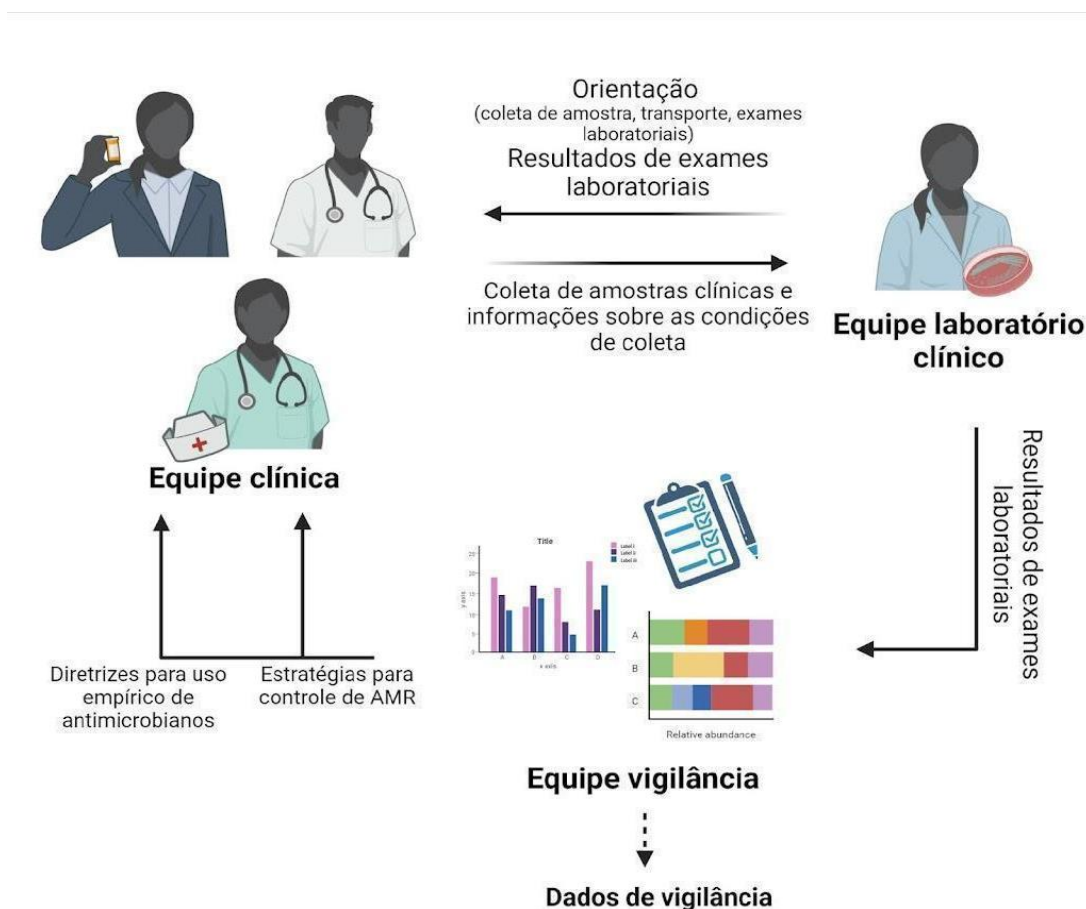


Figura 11 - Síntese da participação do microbiologista no PGA.

Fonte: Autoria Luiza Rodrigues, 2024.

Ao planejar a solicitação de um exame de cultura, a equipe assistencial precisa refletir sobre os seguintes aspectos:

1. O paciente tem sinais e sintomas clínicos compatíveis com um quadro infeccioso?
2. Qual o melhor teste laboratorial disponível recomendado para investigar essa possível infecção?
3. Como deve ser realizada a coleta e encaminhamento da amostra biológica para otimizar os resultados laboratoriais?

Nessa cadeia de eventos, o microbiologista deve instruir a equipe clínica quanto à escolha dos recursos diagnósticos, coleta e transporte de amostras biológicas, e interpretação dos resultados. O microbiologista também intervém nos seguintes processos²³:

- Otimizar o processo do diagnóstico laboratorial e seus recursos conforme demanda identificadas pelo PGA.
- Sinalizar mudanças nas práticas laboratoriais que podem afetar a tomada de decisão clínica e elucidar os testes para a detecção de mecanismos de resistência aos antimicrobianos.
- Contribuir na distinção entre colonização, contaminação e infecção.
- Produzir, apresentar e promover discussões sobre os indicadores microbiológicos de processo e resultado dentro do PGA.

É importante que o microbiologista esteja integrado com a equipe da CCIH e reporte resultados e tendências epidemiológicas relevantes em tempo oportuno, assim como estar atento as diretrizes e orientações da vigilância epidemiológica municipal, estadual e federal.

2.3 EQUIPE DE ENFERMAGEM

Historicamente, a implementação de PGA centrou-se principalmente em médicos e farmacêuticos. Especialmente a partir de 2016, a inclusão de enfermeiros como membros do time PGA foi endossada pelo CDC, pela *American Nurses Association* (ANA), pela *American Academy of Nursing* (AAN), pelo *National Institute of Nursing Research* (NINR) e por agências credenciadoras³³.

A equipe de enfermagem, que promove a assistência em neonatologia e pediatria, desempenha um papel importante na gestão de antimicrobianos e pode influenciar significativamente na redução da morbimortalidade infantil. Esses profissionais correspondem a maior força de trabalho nos serviços de saúde, com influência significativa nos processos assistenciais, estando diretamente envolvidos no combate contra a RAM³⁴.

Diversas revisões recentes têm destacado o papel dos enfermeiros como profissionais responsáveis pela administração ou supervisão do uso de antimicrobianos, tanto em contextos de cuidados gerais quanto em cenários específicos, como UTI³⁵. Nas unidades neonatais, a enfermagem monitora rigorosamente os recém-nascidos quanto às mudanças repentinas no estado de saúde, incluindo a instabilidade dos sinais vitais, que pode ser um indicador de reação adversa ao antimicrobiano ou de uma nova infecção³⁴.

O enfermeiro no PGA pode também ser o facilitador da comunicação entre todos os participantes do programa³⁶. Contudo, este papel ainda precisa ser reconhecido e aceito, inclusive pelos próprios enfermeiros, para que possam contribuir significativamente no gerenciamento dos antimicrobianos³⁶.

2.3.1 Participação efetiva do enfermeiro

A participação efetiva do enfermeiro no PGA implica em contemplar que suas ações sejam inseridas no Processo de Enfermagem e percebidas como parte de sua competência dentro do programa. O Processo de Enfermagem

consiste em uma ferramenta metodológica para sistematização da assistência, composto por cinco etapas interdependentes e complementares: avaliação, diagnóstico, planejamento, implementação e evolução³⁷.

Tendo por princípio a fundamentação teórica, linguagem padronizada, uso de instrumentos de avaliação de risco, protocolos baseados em evidências e outros conhecimentos correlatos, o Processo de Enfermagem pode contribuir para o diagnóstico precoce de infecção em recém-nascidos e crianças, a partir do monitoramento dos sinais vitais, diurese, observação do estado geral e da aceitação alimentar, cujas alterações podem fazer parte do quadro clínico de sepse. A identificação desses sinais de alerta deve ser comunicada imediatamente à equipe médica para a definição da necessidade de investigar sepse e instituir tratamento.

A Figura 12 apresenta algumas das principais ações lideradas por enfermeiros, cujo detalhamento pode ser encontrado no Anexo II.

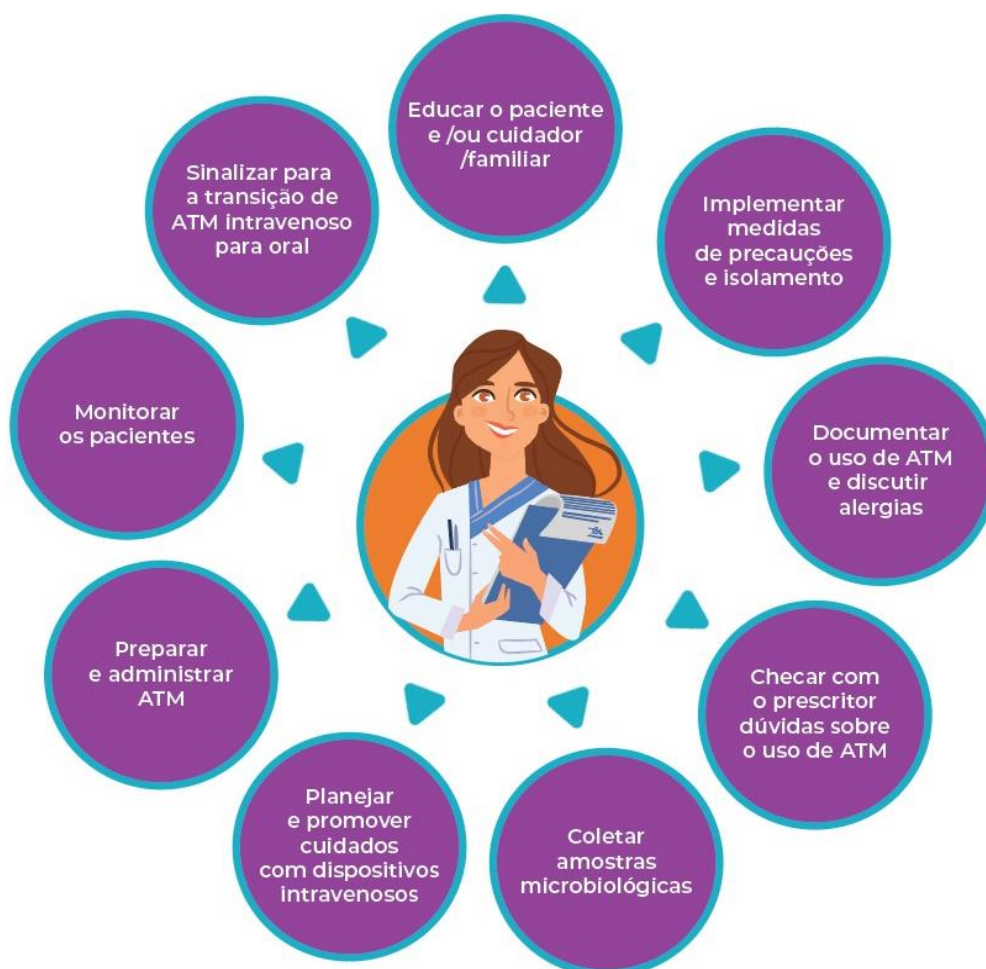


Figura 12 - Papel do enfermeiro no PGA.

Fonte: Autoria Vanessa Vilas Boas, 2024.

Algumas barreiras e facilitadores que norteiam a participação efetiva do enfermeiro no PGA têm sido identificados na literatura^{38,39} sintetizadas nas seguintes categorias:

- Educação: É reconhecido que capacitar os enfermeiros assistenciais para se envolverem ativamente no PGA pode melhorar a aceitação do programa. A capacitação do enfermeiro para o PGA deve englobar microbiologia básica; indicações e técnicas apropriadas para coleta de culturas articuladas aos protocolos institucionais; investigação de reações alérgicas a medicamentos; princípios farmacológicos de utilização, redução do espectro de ação e gestão de antibióticos. Isto pode auxiliar o enfermeiro a reconhecer o seu papel dentro do programa de modo a elucidar o pertencimento e engajamento de sua equipe, com vistas a apoiar os processos, monitorar a segurança do paciente e o uso ideal de antibióticos, além de fornecer educação profissional permanente e comunitária, incluindo crianças, pais e familiares.

- Adesão: Realizar auditorias formais e informais dos procedimentos, especialmente daqueles que envolvem técnica asséptica, com devolutivas feitas em tempo real.

- Cultura organizacional: Falhas na comunicação, pouca colaboração interdisciplinar e resistência à mudança são fatores que prejudicam o relacionamento e o desempenho do trabalho em equipe. Definir e esclarecer os papéis de cada membro do time PGA, melhorar a comunicação interdisciplinar sobre a terapia antimicrobiana e sobre o desenvolvimento do autocuidado precoce, e não apenas no momento da alta, são primordiais⁴⁰.

- Prática clínica: A sobrecarga de trabalho e a falta de organização nos processos de trabalho podem limitar o envolvimento do enfermeiro no PGA. A revisão de protocolos e a avaliação de tecnologias que sejam úteis e agreguem valor ao trabalho desenvolvido pela enfermagem assistencial, com avaliação contínua do impacto na prática, são ações que devem ser implementadas pelos enfermeiros a fim de mitigar o risco de barreiras não intencionais.

A participação dos enfermeiros no PGA, como membro do time operacional, é indispensável. Sua atuação pode ampliar a perspectiva de

implantação e implementação do programa nos diferentes níveis de atenção à saúde, desde a atenção primária e domiciliar à atenção terciária/quaternária. Para isso, é fundamental criar um ambiente onde os enfermeiros sejam capacitados para atuação no PGA, inclusive em aspectos de liderança, e onde suas contribuições sejam consideradas, resultando em definição de papéis e processos bem desenhados.

2.4 EQUIPE MÉDICA

A responsabilidade do médico especialista em doenças infecciosas é de liderar o time do PGA e coordenar as suas atividades, buscando manter acesso direto ao farmacêutico clínico, microbiologista e enfermeiros, para discussão e interpretação dos resultados das culturas.

Além disso, cabe a ele oferecer suporte técnico qualificado à equipe médica, recomendando exames diagnósticos apropriados para a detecção de infecções e fornecendo orientações embasadas sobre o uso racional e seguro de antimicrobianos.

Deve também contribuir para o desenvolvimento e revisão de guias e protocolos sobre o uso de antimicrobianos, podendo participar de pesquisas relacionadas ao tema. Por fim, o médico especialista em doenças infecciosas deve participar ativamente da educação de prescritores.

Por outro lado, o acesso a médicos especialistas em doenças infecciosas nem sempre é viável em todos os contextos, especialmente nas áreas de pediatria e neonatologia. Nesses cenários, é fundamental contar com a atuação de médicos não especialistas, que podem assumir o papel de facilitadores no PGA, contribuindo de forma colaborativa para a tomada de decisões clínicas e o uso adequado desses medicamentos. Esse papel, por exemplo dentro da neonatologia, poderá ser feito por um médico pediatra ou neonatologista com expertise em doenças infecciosas e no uso de antimicrobianos. Caso não se tenha a disponibilidade de um médico afeito ao tema, uma saída será buscar apoio técnico com médicos especialistas fora da Instituição.

Visando o uso racional de antimicrobianos, é válido o apoio institucional aos profissionais da equipe médica, para que possam aprofundar os

conhecimentos e manter-se atualizados quanto ao diagnóstico e tratamento de infecções.

2.4.1 Participação efetiva do médico

Considerando preferencialmente o seu papel de líder, mas não obrigatoriamente, o médico deve estar envolvido nos diversos estágios de construção e estabelecimento de uma equipe de PGA bem-sucedida.

Primeiro, um plano de gestão deve ser desenvolvido, buscando a aprovação formal e suporte financeiro junto à administração do hospital. Na sequência, formalizar a sua nomeação como líder de equipe assim como nomear membros principais do time PGA com funções e responsabilidades claramente definidas¹³.

Na realidade brasileira, nem sempre será possível contar com a figura médica para realizar essa liderança, sendo necessário identificar entre os membros do PGA um profissional com competência técnica e de liderança para assumir esse papel. Para esse cenário, pode-se buscar, alternativamente, outro profissional do time para assumir a liderança do programa.

O médico de um PGA tem um papel central que abrange várias responsabilidades críticas para garantir o uso seguro, efetivo e apropriado dos antimicrobianos. Suas principais funções incluem:

- Tomada de decisão na prescrição: o médico é responsável por avaliar cada caso individualmente para determinar a necessidade real de antimicrobianos. Isso envolve identificar a presença de uma infecção bacteriana (em vez de viral ou fúngica) e definir o melhor antimicrobiano com base na sensibilidade do agente causador^{41,42}. Além disso, deve escolher a dose correta, a via de administração adequada e a duração apropriada da terapia, maximizando a eficácia e minimizando o risco de efeitos adversos e desenvolvimento de resistência¹².

- Diagnóstico e avaliação clínica: realizar diagnósticos precisos e baseados em evidências é essencial para evitar prescrições desnecessárias. Isso inclui a interpretação de exames laboratoriais, como culturas e testes de sensibilidade, que orientam o ajuste da terapia antimicrobiana, além de reavaliar

o quadro clínico do paciente durante o tratamento para ajustar ou descontinuar a terapia conforme necessário^{43,42}.

- Educação e orientação de equipes: o médico atua como referência para outros profissionais de saúde sobre o uso apropriado de antimicrobianos, orientando enfermeiros, farmacêuticos e outros colegas sobre a escolha e acompanhamento da terapia. Deve também auxiliar na conscientização de práticas seguras e na adesão aos protocolos do programa, promovendo a cultura de uso racional de antimicrobianos dentro da instituição^{44,43}.

- Atualização e participação em protocolos institucionais: o médico deve participar ativamente da elaboração, revisão e implementação de diretrizes e protocolos institucionais sobre o uso de antimicrobianos além de manter-se atualizado com a literatura científica e participar de treinamentos, reuniões e discussões sobre práticas de uso racional de antimicrobianos, para alinhar as ações com as evidências mais recentes^{44,43}.

- Sensibilização e educação do paciente: orientar o paciente e seus familiares sobre o uso adequado dos antimicrobianos, a importância de seguir a prescrição corretamente e os riscos do uso indiscriminado, os educandos sobre as consequências da resistência bacteriana e a necessidade de evitar o uso de antimicrobianos para infecções onde não são indicados⁴⁵.

2.4.1 Participação efetiva do médico

A participação do gestor é extremamente relevante na organização e desenvolvimento das ações do PGA²².

Cabe primariamente ao gestor dos serviços de saúde:

- Oferecer condições de estrutura física, material e de recursos humanos para o desenvolvimento das Ações do PGA.
- Garantir acesso aos antimicrobianos e outros medicamentos necessários ao tratamento das infecções em serviços de saúde.
- Garantir acesso à laboratórios clínico e especializado em microbiologia com oferta de resultados em tempo oportuno, assim como o acesso aos insumos necessários para a coleta de culturas para o diagnóstico etiológico das

infecções e perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados em hemoculturas, cultura de líquido, urocultura e outros exames necessários.

Vale ressaltar que o papel do gestor em um PGA pode ir além da provisão de recursos materiais e processuais; sendo relevante a sua atuação como catalisador estratégico, assegurando apoio político e financeiro à estruturação do programa, promovendo articulação entre os níveis estratégico, tático e operacional^{22,46,41}.

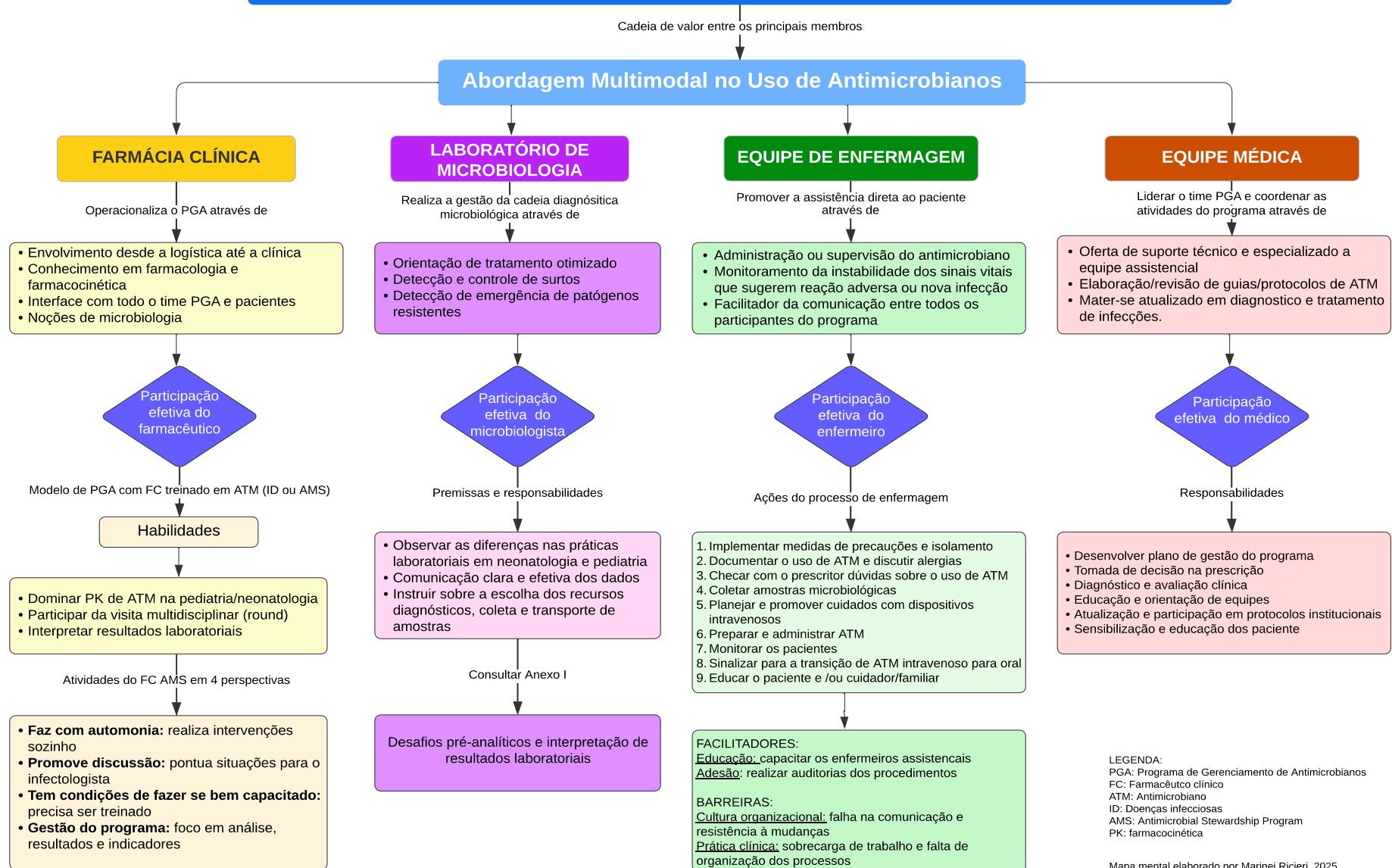
A participação do gestor na Comissão do PGA permite que ele compreenda os impactos clínicos, econômicos e epidemiológicos da resistência antimicrobiana na instituição, fortalecendo o comprometimento com metas de melhoria sendo corresponsável pela legitimação das ações e pela sustentabilidade do programa no médio e longo prazo^{22,46,41}.

Ao reconhecer o PGA como uma política institucional prioritária, o gestor contribui diretamente para a promoção da segurança do paciente e da qualidade assistencial, alinhando-se às recomendações da Organização Mundial da Saúde e às diretrizes da ANVISA para enfrentamento da resistência aos antimicrobianos^{22,46,41}.

RESUMO CAPÍTULO 2

Diretriz Nacional de Implantação de PGA em Serviço de Pediatria e Neonatologia

PAPEL DE CADA SERVIÇO E PARTICIPAÇÃO EFETIVA DOS MEMBROS DO PGA



CAPÍTULO 3 - PARTICULARIDADES DO RECÉM-NASCIDO E CRIANÇAS NO USO DE ANTIMICROBIANOS

Entre as estratégias do PGA estão as intervenções baseadas em otimização de dose, tempo de tratamento e escolha do antimicrobiano⁴⁷. Para que isso seja possível é importante conhecer as especificidades do paciente neonatal/pediátrico com objetivo de assegurar a efetividade e segurança da antibioticoterapia.

3.1 IDADE, PESO E ESTATURA

A pediatria é um grupo populacional que apresenta muitas particularidades que podem impactar no uso de antimicrobianos. A primeira delas é a definição a que faixa de idade o paciente pertence (Figura 13). Essa classificação tem relação direta com a dose a ser prescrita, uma vez que o antimicrobiano tem variação na dose de acordo com a faixa etária⁴⁸.

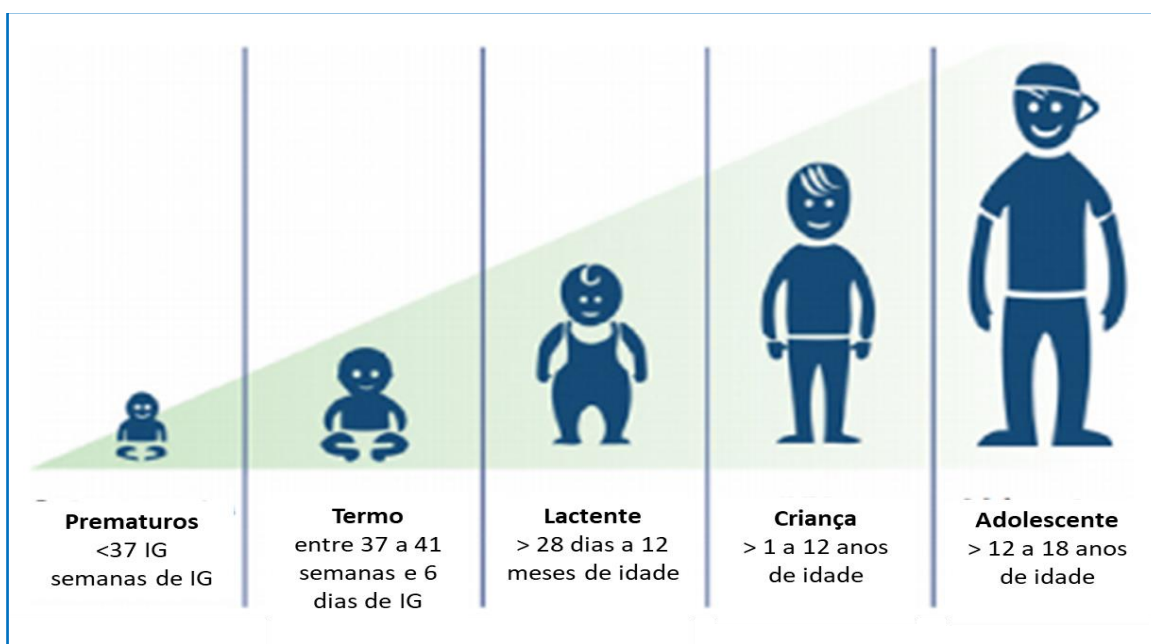


Figura 13 - Faixas etárias pediátricas.

Fonte: adaptado de Gijssen et al., 2021.

O parâmetro peso é a variável mais importante na dosagem do antimicrobiano, uma vez que a prescrição se dá por mg/kg/dia ou mg/kg/dose⁵⁰. No neonato prematuro, as doses e frequências também podem sofrer influência

da idade gestacional e pós-natal, em vista da intervariabilidade do perfil farmacocinético em decorrência do subdesenvolvimento fisiológico⁵¹. Os pacientes pediátricos sofrem variações de peso com frequência, principalmente recém-nascidos e lactentes. Portanto, avaliações de peso devem ser mais frequentes e são recomendadas para ajustes de doses.

A principal preocupação do peso em pacientes pediátricos é com a dosagem dos medicamentos com índice terapêutico estreito (por exemplo, vancomicina, amicacina, gentamicina). Por este motivo a monitorização sérica é recomendada, pois a quantidade de medicamento para causar um efeito terapêutico desejado é próxima da quantidade que pode causar efeitos tóxicos^{52, 53}.

Outro parâmetro necessário a ser medido é a estatura do paciente, utilizada para cálculo do *clearance* de creatinina (ClCr), por meio da fórmula de Schwartz⁵⁴ descrita abaixo.

Equação de Schwartz:

$$TFGe \left(\frac{\frac{ml}{min}}{1,73} m^2 \right) = K(constante) \times estatura (cm) / CrS (mg/dl)$$

Onde:

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

CrS: Creatinina sérica

Valores de K:

- Recém-nascidos pré-termo a 1 ano: 0,33
- Recém-nascido a termo a 1 ano: 0,45
- 2 a 12 anos: 0,55
- >= 13 anos feminino: 0,55
- >= 13 anos masculino: 0,70

Para facilitar a obtenção do *clearance*, o cálculo pode ser feito pelas calculadoras eletrônicas, disponíveis nos endereços: <http://www.nefrocalc.net/filtracao-4.html> ou via aplicativo gratuito *National Kidney Foundation*.

Com relação ao valor de *clearance* de creatinina ou taxa de filtração glomerular (TFG), segue os valores normais para neonatos a adolescentes, para serem tomados como base^{55,56}:

Idade	TFG
1 semana de vida	40,6±14,8
2-8 semanas de vida	65,8±24,8
> 8 semanas a 2 anos de idade	95,7±21,7
2-12 anos de idade	133,0±27,0
13-18 anos de idade	Meninas: 126,0±22,0 meninos: 140,0±30,0

Sobre os valores de TFG para avaliação de deterioração da função renal, segue os critérios pRIFLE^{57, 58}:

- Risco: ↓ de 25% da TFG
- Lesão: ↓ de 50% da TFG
- Falência: ↓ de 75% da TFG ou TFG estimada de <35 ml/min/1,73 m²
- Perda da função renal: falência renal por > 4 semanas.
- Doença renal terminal: falência renal por > 3 meses.

3.2 FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA DA ANTIBIOTICOTERAPIA NO PACIENTE RECÉM-NASCIDO E PEDIÁTRICO

A farmacodinâmica estuda o mecanismo de ação dos antimicrobianos e a sua relação com os efeitos esperados (contra os microrganismos) e adversos (que ocorrem no paciente), além de refletir a efetividade e segurança do tratamento^{59, 60}.

Para cada bactéria a concentração mais baixa na qual um antimicrobiano inibe seu crescimento é definida como a concentração inibitória mínima (MIC). A MIC é o componente que determina se a concentração alcançada no local da infecção levará ao sucesso ou fracasso do tratamento. A relação entre a concentração livre (não ligada) de um antimicrobiano, ao longo do tempo e o efeito de morte bacteriana *in vitro*, é descrita pelo índice farmacocinético-farmacodinâmico (PK/PD)⁶¹.

Quanto à farmacocinética dos antimicrobianos, existem importantes diferenças entre recém-nascidos prematuros e a termo, lactentes e crianças. A idade gestacional, composição corporal, idade pós-natal, terapia concomitante com outros fármacos, acidemia/hipoxemia e perfusão tecidual também influenciam a cinética dos antimicrobianos no organismo.

As etapas farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) devem ser avaliadas segundo as particularidades nas faixas de idade pediátrica, que podem ser úteis na análise de não resposta terapêutica ou exacerbação do efeito secundário à antibioticoterapia (Figura 14)⁶².

Doses mais elevadas por quilograma de peso de antimicrobianos hidrossolúveis (Figura 15) são frequentemente necessárias em crianças menores devido à maior proporção de água no corpo. Enquanto o recém-nascido prematuro (média de 2 kg) pode ter até 80% de sua composição corporal composta por água, o recém-nascido a termo (3,5 kg) apresenta cerca de 70%, e esse valor se estabiliza em torno de 60% a partir do primeiro ano de vida até a idade adulta ^{63,64}. Essa característica influencia diretamente o volume de distribuição das drogas hidrossolúveis, justificando a necessidade de ajustes de dose nessa população.

À medida que a criança cresce, são necessárias doses menores para evitar toxicidade. Crianças obesas possuem percentuais significativamente mais elevados de água corporal total, volume corporal, massa corporal magra e massa gorda em comparação com crianças não obesas⁶⁵.



Figura 14 – Alterações farmacocinéticas no recém-nascido, lactente e criança.

Fonte: Adaptado de Meesters, et al., 2023.

A composição corporal de água tem impacto direto na farmacocinética dos antimicrobianos, especialmente no volume de distribuição (Vd). De forma geral, antimicrobianos hidrofílicos apresentam baixo Vd, concentrando-se predominantemente no compartimento aquoso, enquanto os lipofílicos possuem Vd elevado, distribuindo-se amplamente pelos tecidos (Figura 15). Dessa forma, em populações com maior percentual de água corporal, como recém-nascidos, os antimicrobianos hidrofílicos estão mais sujeitos a diluição no organismo, o que pode resultar em concentrações subterapêuticas e risco aumentado de falha terapêutica se as doses não forem ajustadas adequadamente ⁶⁶.

HIDROFÍLICO	LIPOFÍLICO
BETA-LACTÂMICO	FLUOROQUINOLONAS
Penicilinas	MACROLÍDEOS
Cefalosporinas	TETRACICLINAS
Carbapenêmicos	OXAZOLIDINONA
AMINOGLICOSÍDEOS	LINCOSAMIDA
GLICOPEPTÍDEOS	GLICILCICLINA
LIPOPEPTÍDEO	
VD baixo – Excreção renal	VD alto – excreção hepática

Figura 15 – Solubilidade em água dos antimicrobianos.

Fonte: Traduzido de Blot et al., 2014.

As concentrações de albumina e proteínas totais fisiologicamente são baixas nos recém-nascidos, podendo levar ao aumento da fração livre dos medicamentos que são altamente ligados às proteínas plasmáticas (Tabela 1). Essa condição de hipoalbuminemia, associada ao uso de antimicrobianos hidrofílicos altamente ligados e a uma depuração renal aumentada, pode levar a concentração sérica diminuída do antimicrobiano e risco de falha terapêutica. Como manejo, a sugestão é o aumento da dose e diminuir o intervalo de frequência entre as doses^{67,68,69}.

Os antimicrobianos com altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas têm a capacidade de deslocar a bilirrubina de sua ligação com a albumina, o que pode levar à encefalopatia em neonatos com hiperbilirrubinemia⁷⁰.

Tabela 1 – Taxa de ligação dos antimicrobianos às proteínas plasmáticas

Alta ligação (>70%)	Ligação moderada (70-30%)	Ligação mínima (<30%)
Anfotericina B (90%)	Azitromicina (7-51%)	Amicacina (0-11%)
Anidulafungina (>99%)	Aztreonam (60%)	Amoxicilina (17-20%)
Cefazolina (75-85%)	Cefotaxima (40%)	Ampicilina (15-25%)
Ceftriaxona (85-95%)	Cefuroxima (33-50%)	Cefepime (16-19%)
Clindamicina (90% - a1GPA*)	Cefalotina (55-75%)	Ceftazidima (17%)
Daptomicina (90-93%, 30% - a1GPA)	Ciprofloxacina (20-40%)	Colistina (<10%)
Doxiciclina (93%)	Claritromicina (42-50%)	Fluconazol (11-12%)
Ertapenem (85-95%)	Cloranfenicol (60%)	Fosfomicina (0%)
Itraconazol (99,8%)	Levofloxacina (50%)	Gentamicina (<30%)
Lincomicina (80-90%)	Linezolida (31%)	Imipenem (20%)
Oxacilina (93%)	Moxifloxacina (30-50%)	Meropenem (2%)
Posaconazol (>97%)	Nitrofurantoína (40%)	Metronidazol (<20%)
Rifampicina (80%)	Benzilpenicilina-Penicilina G (65%)	Norfloxacina (10-15%)
Teicoplanina (90-95%)	Piperacilina (30%)	Polimixina B (<10%)
Tigeciclina (71-89%)	Sulfametoxazol (68%)	Tobramicina (<30%)
	Trimetoprima (45%)	
	Vancomicina (30-60%)	
	Voriconazol (58%)	

Fonte: Adaptado de Ulldemolins, et al., 2011.

O principal exemplo é a ceftriaxona, que com o uso levou ao aumento da bilirrubina livre em neonatos com icterícia de alto risco, mas não em neonatos com apenas hiperbilirrubinemia leve⁷¹. A ceftriaxona tem uma taxa de ligação proteica de 85–95% e uma dosagem diária acima de 50 mg/kg/dia, deve ser evitada em neonatos com hiperbilirrubinemia^{72,73} devido a uma interação competitiva significativa com a ligação bilirrubina-albumina nesses pacientes.

Outra preocupação com o uso de ceftriaxona nos recém-nascidos é o uso concomitante com cálcio. Em 2007, o *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um alerta referente à interação entre ceftriaxona e produtos compostos por cálcio,

devido à constatação de 7 mortes neonatais que se deram por precipitados de ceftriaxona-cálcio nos pulmões e rins⁷⁴.

As concentrações de ceftriaxona na bile e urina são de 20 a 150 vezes maiores do que no plasma, e podem formar sais insolúveis de cálcio, ocasionando litíase renal e biliar em bebês até 1 ano de idade⁷⁵.

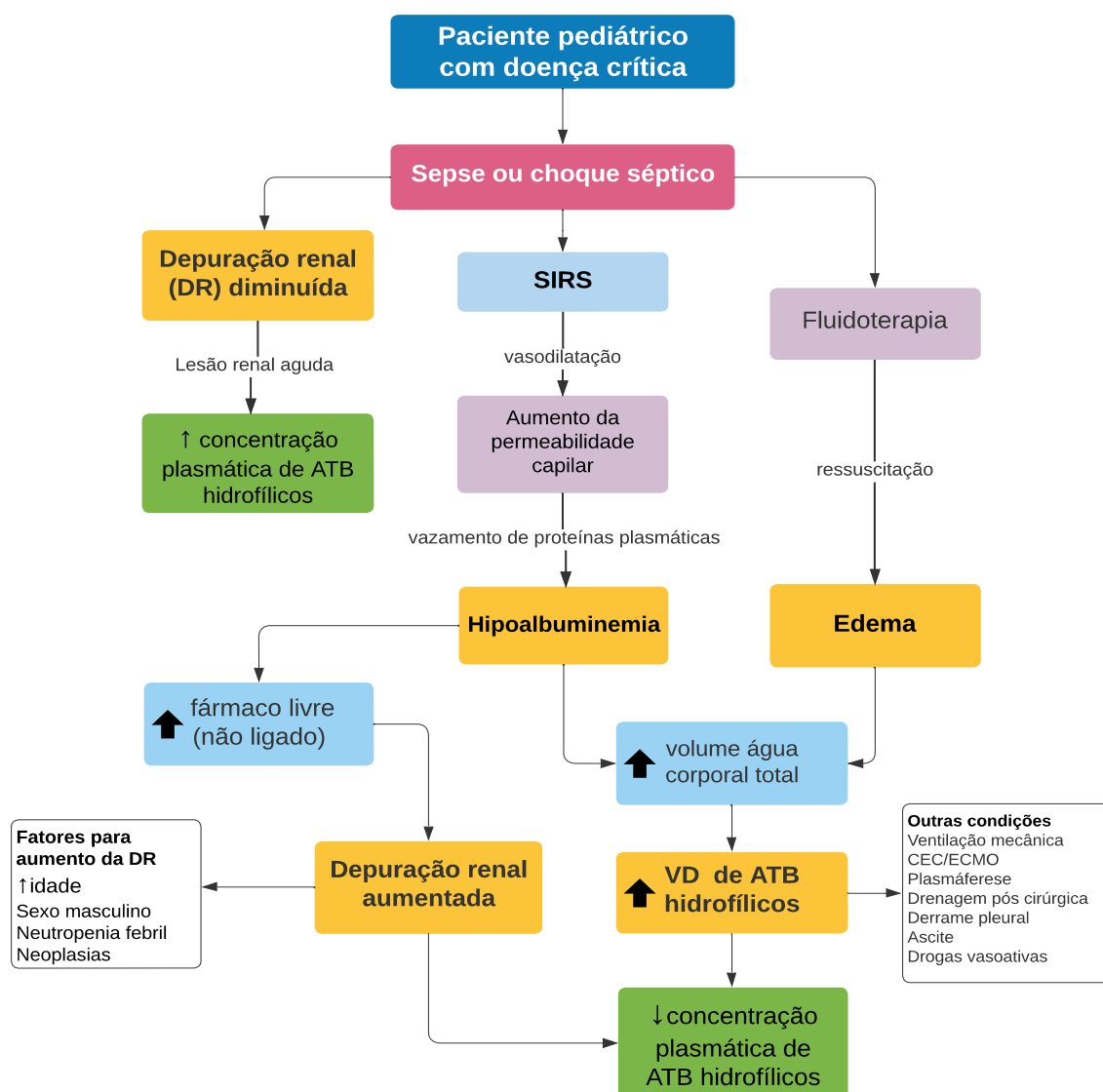
A precipitação é potencializada conforme a concentração de cálcio é aumentada. O conjugado ceftriaxona-cálcio é dificilmente visto pelos olhos humanos. Portanto, apesar de ser uma incompatibilidade física, potencialmente as equipes não conseguem visualizar a formação dos precipitados⁷⁴. Diante desse risco, recomenda-se o uso de cefotaxima em crianças em uso recente ou atual de soluções contendo cálcio, pois a precipitação *in vivo* pode ser letal⁷⁶.

Um fator que também deve ser avaliado é o efeito que algumas patologias podem causar sobre a distribuição dos antimicrobianos. A persistência do canal arterial, hipertensão pulmonar persistente e hipoplasia de ventrículo esquerdo, por exemplo, podem diminuir o fluxo sanguíneo para alguns tecidos, que podem ser alvos da ação da droga ou sítio de sua metabolização⁶⁹.

A eliminação renal de drogas se dá via filtração glomerular, secreção e reabsorção tubular, funções estas que estão diminuídas no prematuro. A fração de filtração glomerular está diretamente relacionada à idade gestacional. A dose deve ser corrigida tanto para a idade gestacional ao nascimento quanto para a idade pós-natal⁶¹. Os antibióticos com altas taxas de excreção urinária incluem penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, aztreonam, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e daptomicina⁷⁷.

3.3 FARMACOCINÉTICA DO ANTIMICROBIANO NO PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO

Uma atenção especial deve ser dada ao paciente pediátrico e neonatal com sepse e choque séptico, uma vez que alterações fisiopatológicas podem impactar na farmacocinética dos antimicrobianos. A figura 16 apresenta as principais alterações e a repercussão na concentração plasmática do antimicrobiano^{66,78}.



Legenda: SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; DP: depuração renal; VD: volume de distribuição; ATB: antibióticos, CEC: circulação extracorpórea; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Figura 16 – Farmacocinética de antimicrobianos do paciente pediátrico crítico.

Fonte: Adaptado de Blot, et al., 2014 & Tu, et al., 2021.

3.5 ACESSO VENOSO E A INFUSÃO DE ANTIMICROBIANOS

O paciente pediátrico e o neonatal apresentam dificuldades para punção e permanência do acesso venoso, sendo o principal dano em relação ao acesso venoso a ocorrência de flebite química de causa medicamentosa^{79, 80}. A incidência pode chegar a 31 por 100 cateteres⁸⁰.

A flebite é mais comum em acessos venosos periféricos, e as principais características do antimicrobiano que podem favorecer esse evento são: pH extremo (<4 e >9), osmolaridade (>600 mOsm/L) e natureza citotóxica (medicamentos vesicantes)⁸⁰. Há antimicrobianos que possuem essas características e devem ser acompanhados de perto, principalmente, pela equipe de enfermagem e farmacêuticos clínicos.

A escolha do acesso vascular por meio da inserção de cateter periférico ou cateter central deve levar em conta os seguintes fatores: características químicas do ATM (pH e osmolaridade), exposição do medicamento (duração prevista da antibioticoterapia) e avaliação da rede venosa do paciente^{79,80}. A figura 17 apresenta uma lógica de raciocínio sobre a escolha do acesso vascular de acordo com esses fatores.

Na pediatria e neonatologia é recomendado que haja a discussão multidisciplinar (enfermeiro, médico, farmacêutico) sistematizada e registrada sobre a escolha da terapia infusional mais adequada.

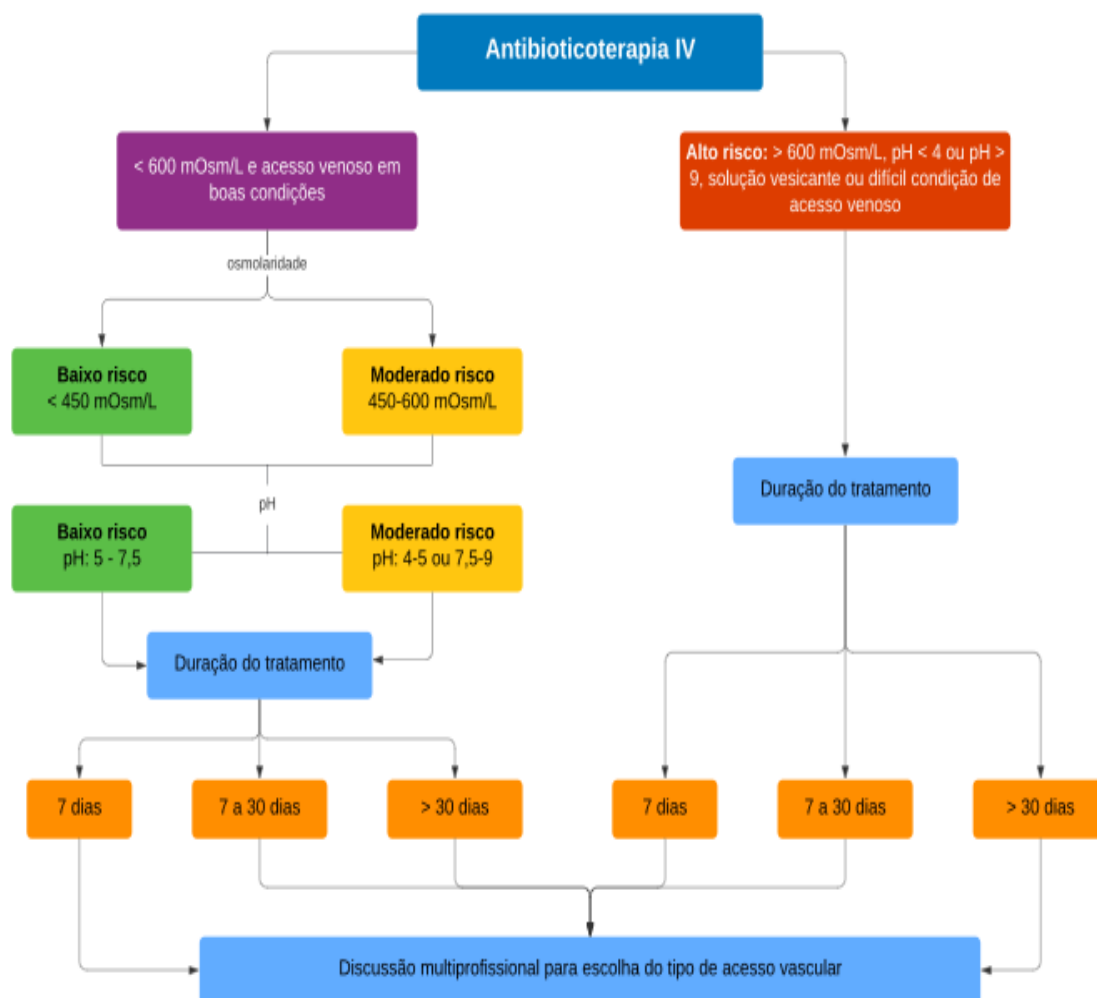


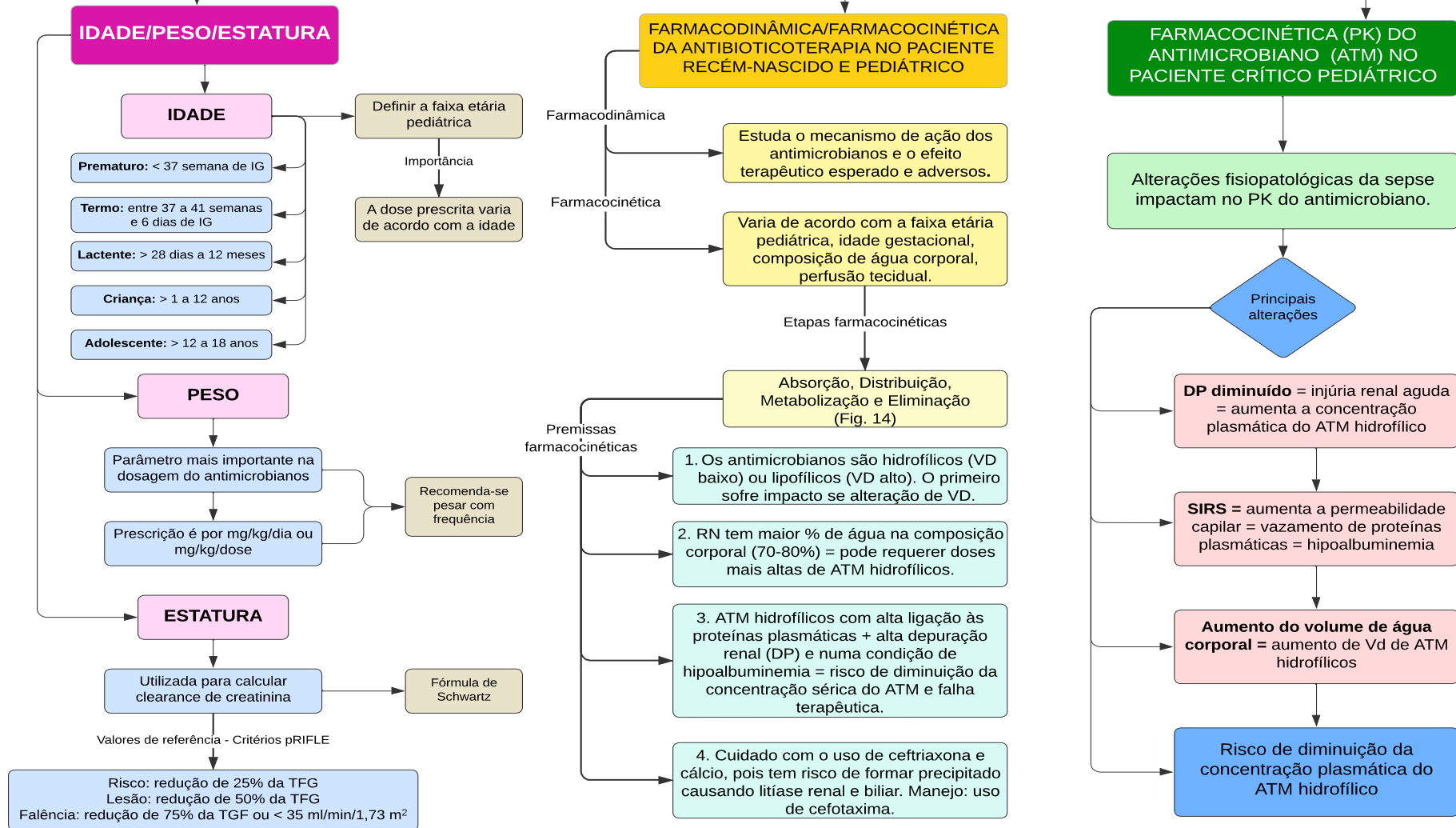
Figura 17 – Fatores a serem considerados na escolha do acesso vascular.

Fonte: Adaptado de Manrique-Rodríguez, et al., 2021.

RESUMO CAPÍTULO 3

Diretriz Nacional de Implantação de PGA em Serviço de Pediatria e Neonatologia

PARTICULARIDADES DO RECÉM-NASCIDO E CRIANÇAS NO USO DE ANTIMICROBIANOS



CAPÍTULO 4 - ESTRATÉGIAS PARA IMPLANTAÇÃO E GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS

4.1 PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS PARA TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS

As quatro IRAS mais frequentes nas Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal são as infecções da corrente sanguínea, a pneumonia, a meningite e a infecções do trato urinário^{81,82}. A proporção entre essas infecções pode variar conforme o perfil de cada unidade. Nesse contexto, a adoção de protocolos clínicos que orientem a conduta antimicrobiana é essencial para padronizar o manejo terapêutico, apoiar a tomada de decisão dos profissionais de saúde e qualificar a assistência prestada.

Seguir diretrizes e consensos terapêuticos apropriados melhora a assertividade, diminui o tempo de uso de antibióticos e reduz resultados adversos⁸³. É fundamental que os serviços de saúde elaborem, implementem e monitorem os protocolos terapêuticos, divulguem, promovam treinamento das equipes e forneçam *feedback* sobre os resultados. Gerar indicadores relacionados à adesão à terapia recomendada e suspensão em momento oportuno contribuem para o entendimento do gerenciamento dos antimicrobianos.

4.2 TERAPIA EMPÍRICA

A terapia empírica nas unidades de internação pediátrica e neonatal deve ser baseada na epidemiologia hospitalar e perfil de sensibilidade e resistência de cada instituição. Apesar das diretrizes sugerirem terapias empíricas para as IRAS, deve-se sempre avaliar se a recomendação sugerida se aplica à sua unidade.

Os antibiogramas fornecem um perfil de sensibilidade dos patógenos aos agentes antimicrobianos e, neste sentido, é possível acumular dados para avaliar o fenótipo dos isolados bacterianos de uma unidade de internação específica. Um ponto importante é que o perfil de sensibilidade de patógenos de unidades pediátricas e neonatais em geral são drasticamente diferentes dos adultos. Portanto, o ideal é que as instituições gerem antibiogramas cumulativos dessas unidades separadamente⁸⁴.

O antibiograma cumulativo é um relatório que reúne dados de sensibilidade de microrganismos de escolha da instituição, a diferentes antibióticos, em um determinado período. É, portanto, um "retrato" da resistência bacteriana em uma determinada região ou instituição de saúde em um determinado momento⁸⁵. O uso e análise dos resultados de antibiogramas como uma ferramenta para determinar a terapia antimicrobiana empírica é amplamente recomendado pela literatura^{86, 84}. Existem alguns desafios associados ao desenvolvimento de antibiogramas cumulativos específicos para UTIP. Estudos mostraram que, para representar adequadamente padrões de suscetibilidade em uma população de pacientes, são necessários no mínimo 30 isolados. Isso pode ser desafiador dependendo do tamanho da instituição e unidade⁸⁷.

Além disso, a UTIP em particular, tem uma alta taxa de pacientes com infecções adquiridas na comunidade, tornando o antibiograma menos representativo em relação aos patógenos nosocomiais. Uma recomendação seria extrapolar os antibiogramas ambulatoriais para ajudar a orientar diretrizes de tratamento empírico para pacientes da comunidade⁸⁸.

Em pacientes em Unidade de internação ou UTI Pediátrica com infecções procedentes da comunidade sugere-se optar por antibióticos para microrganismos mais prevalentes da comunidade, tomando como base bancos de dados nacionais, epidemiologia local e populacional. Um exemplo é o documento "Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas", ou SIREVA, no qual anualmente disponibiliza um recorte epidemiológico sobre bactérias causadoras das duas doenças⁸⁹.

A escolha do esquema empírico do tratamento das IRAS na Unidade Neonatal (UTIN ou UCIN) depende se a infecção neonatal é considerada de aparecimento precoce ou tardio^{90, 91}.

Para sepse precoce a sugestão de esquema empírico é baseada na microbiota materna, sendo recomendado o uso de penicilinas associadas aos aminoglicosídeos: ampicilina ou penicilina cristalina associada à gentamicina ou amicacina⁹².

Em relação ao tratamento de sepse neonatal tardia, direcionado às infecções nosocomiais, o uso de antibiograma cumulativo baseado na epidemiologia prevalente e o padrão de resistência de cada hospital também deve ser utilizado. A literatura recomenda como primeira opção a oxacilina associada à amicacina, devido à baixa indução de resistência, alta sensibilidade de gram-negativos à amicacina e baixo

custo⁹³. A administração de cefalosporinas de terceira geração deve ser realizada com cautela reservando principalmente para casos com necessidade de cobertura de sistema nervoso central, visto que seu uso predispõe à colonização e infecções por bactérias multirresistentes^{94, 95}.

O uso de vancomicina no esquema empírico poderá ser justificado somente em unidades neonatal e pediátrica em que o MRSA está entre os principais agentes de infecções da corrente sanguínea (ICS) por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina/oxacilina^{96, 97}.

Em unidades com prevalência elevada de ICS por *Staphylococcus* coagulase-negativa, mesmo que resistente à oxacilina, o uso empírico de vancomicina não está indicado, considerando que estas infecções são de baixa morbidade/mortalidade, o que permite tempo de troca com segurança quando este agente é isolado em hemoculturas e considerado como infectante⁹⁹.

4.3 TIMEOUT DE ANTIMICROBIANOS

O *timeout* (tempo limite) de antimicrobianos é uma estratégia que sugere reavaliação formal e estruturada dos antimicrobianos iniciados empiricamente, em intervalo de 36-48 horas.

Normalmente, este período é suficiente para que os resultados laboratoriais sejam liberados e parâmetros clínicos estabilizados. O trabalho multiprofissional para estabelecer os objetivos do *timeout* é fundamental^{98,22, 99}.

O *timeout* é um dos 4 momentos da tomada de decisão na antibioticoterapia (Figura 18). De forma didática, o primeiro momento se refere à avaliação da infecção, e se realmente requer antibiótico¹⁰⁰. Na pediatria, o desafio é diferenciar entre infecções respiratórias virais e bacterianas.

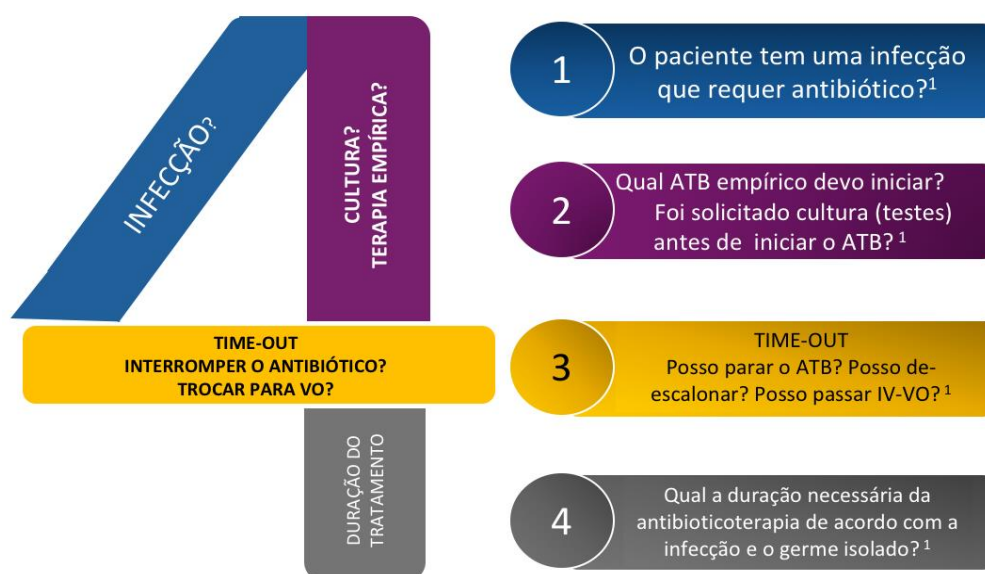


Figura 18 – Quatro momentos da tomada de decisão na antibioticoterapia.

Fonte: Adaptado de Tamma, et al., 2019.

Estão disponíveis no mercado painéis para diagnóstico microbiológico bacteriano e viral, realizados por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR). Destaca-se o alto custo da técnica, mas que pode ser compensado pela diminuição dos dias de hospitalização e intervenções mais oportunas para o uso criterioso de antimicrobianos^{101,102}. É fundamental considerar o diagnóstico de infecções virais durante a avaliação clínica, com base nos sinais, sintomas e exames laboratoriais disponíveis. O acesso a testes laboratoriais específicos para identificação de agentes virais é altamente relevante, pois pode contribuir significativamente para a redução do uso inadequado de antimicrobianos tanto nos serviços de saúde quanto na comunidade.

O segundo momento se refere às culturas microbiológicas, que devem ser coletadas, preferencialmente, antes do início dos antimicrobianos, e na sequência devem guiar o ajuste da antibioticoterapia empírica¹⁰⁰. O desafio para o time PGA nesse segundo momento é diminuir o tempo de terapia empírica, sobretudo quando não há resultados positivos nas culturas ou ausência delas¹⁰³.

O terceiro momento é o *timeout* dos antimicrobianos, onde alguns questionamentos sobre o tratamento empírico devem ser realizados: o antibiótico pode ser interrompido? É possível restringir o espectro. É possível transicionar a

antibioticoterapia da via intravenosa (IV) para via oral (VO)? O desafio neste momento é interromper a prescrição de antimicrobianos desnecessários¹⁰⁰.

Entre essas ações, o descalonamento do antimicrobiano merece destaque. Ele é baseado em resultados de culturas e resposta clínica do paciente, como justificativa para mudar o antimicrobiano de espectro amplo para uma monoterapia restrita e direcionada. Reduzir a exposição do paciente aos antibióticos de amplo espectro reduz a pressão seletiva, diminui a resistência aos antimicrobianos e reduz custos¹⁰⁴.

As diretrizes da *Society of Critical Care Medicine* para o tratamento de sepse e choque em crianças recomenda que o descalonamento dos antibióticos empíricos seja realizado assim que um patógeno e sua sensibilidade estejam disponíveis. Se nenhum patógeno for identificado, recomenda-se reduzir o tempo de tratamento ou interromper a cobertura antibiótica, com base na apresentação clínica, local da infecção, fatores de risco e melhora clínica¹⁰⁵. A ausência de positividade nas culturas por mais de 48 horas favorece a suspensão do antimicrobiano, mesmo antes do resultado negativo, visto que acima de 24 horas há maior isolamento de contaminantes e microrganismos da microbiota^{106, 107}.

Embora o descalonamento antimicrobiano seja uma estratégia fundamentada em lógica clínica e evidência científica, sua aplicação prática ainda enfrenta importantes desafios. Frequentemente, a tendência do médico é manter o tratamento inicial, especialmente diante da melhora clínica do paciente e da gravidade do quadro. Um obstáculo adicional no contexto brasileiro é o tempo prolongado para a liberação dos resultados de culturas e antibiogramas, que, em muitos casos, ocorre apenas ao final do curso terapêutico. Diante disso, é fundamental que os serviços de saúde invistam em estratégias para garantir a liberação parcial e tempestiva desses resultados, possibilitando ajustes terapêuticos mais precoces e seguros.

O quarto momento do *timeout* é a duração do tratamento, ou seja, a equipe deve se questionar: qual é o tempo necessário de acordo com a infecção e o microrganismo isolado?¹⁰⁰. O grande desafio nas intervenções propostas pelo time de PGA é diminuir o tempo de uso do antibiótico e desconstruir o mito dos múltiplos de 7 dias (D7, D14, D21).

Para a sistematização do *timeout* é fundamental a participação do farmacêutico clínico, na seleção do antimicrobiano em que será aplicada a estratégia e a definição dos critérios para sua análise¹⁰⁸. A execução e suporte para o *timeout* deve envolver também ações multidisciplinares, principalmente do microbiologista e enfermeiro.

Os principais ganhos do *timeout* são: redução do espectro de ação do antimicrobiano; mudança da via intravenosa para a oral, especialmente em pediatria; descontinuação do antimicrobiano e redução do tempo de tratamento. Estudos em UTIP demonstram que o *timeout* é elemento chave dentro dos programas de gestão de antimicrobianos¹¹¹. A figura 19 apresenta as principais intervenções decorrentes de sua aplicação^{109, 110}.



Figura 19 – Intervenções derivadas da realização do *timeout* de antimicrobianos.
Fonte: Adaptado de Van Schooneveld, et al., 2020 & Richardson, et al., 2019.

Do ponto de vista prático, fazer o *timeout* de antimicrobianos na beira do leito é cumprir a checagem de perguntas estratégicas, iniciando pela infecção (se o paciente tem ou não e se está respondendo ao tratamento); o antibiótico (checagem se a indicação e a dose estão corretos e se precisa otimizá-los); análise da terapia (discutir se há oportunidades de intervenção como suspensão ou escalonar ou descalonar); terapia sequencial (observar se o paciente tem critérios clínicos para uso via oral); uso de dispositivos (perguntar se algum dispositivo invasivo pode ser removido para diminuir o risco de infecção); e plano

terapêutico infeccioso (discutir sobre a duração da antibioticoterapia, conforme ilustrado na figura 20).



Figura 20 – Passo a passo do *timeout* de antimicrobianos.
Fonte: Marinei Ricieri, 2022.

4.4 MODELO DE APERTO DE MÃOS DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS (*HANDSHAKE ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP*)

O gerenciamento de antimicrobianos é realizado através de práticas restritivas (pré-autorização de antimicrobianos e formulários de controle de tratamento) e/ou práticas persuasivas, incluindo o modelo de “aperto de mãos”, derivado da literatura internacional como *handshake antimicrobial stewardship*¹¹².

Trata-se de uma expansão da estratégia de auditoria prospectiva de antimicrobianos, onde a atuação e os *feedbacks* são priorizados pela equipe de gerenciamento de antimicrobianos por meio de uma comunicação pessoal à equipe assistencial (*face-to-face*), por exemplo, durante a visita à beira leito^{113, 114}.

Um estudo sobre o modelo *handshake* de antimicrobianos concluiu que 71,4% dos intensivistas acreditam que os *rounds* formais e agendados e *face-to-face* são muito úteis em comparação com sugestões escritas. A maioria dos intensivistas (85,7%) acredita que esse modelo melhora a qualidade do atendimento ao paciente¹¹⁵.

Os pressupostos do modelo de “aperto de mãos” é que ele não se limita ao preenchimento de formulários e pré-autorização de uso de antimicrobianos¹¹⁶. Outra premissa deste modelo é a revisão da antibioticoterapia feita pelo médico infectologista ou especialista/com treinamento em doenças infecciosas e o farmacêutico clínico e alinhada com a equipe assistencial, para a tomada de decisão em conjunto^{116, 117, 113}.

Além disso, o modelo contribui para a segurança do uso de antimicrobianos, identificando e prevenindo eventos adversos e erros diagnósticos em crianças hospitalizadas, como se fosse um “segundo olhar” sobre essa classe de medicamentos¹¹⁸.

Implantar o modelo de “aperto de mãos” requer o estabelecimento de uma relação de confiança entre os times de gerenciamento de antimicrobianos e o assistencial, onde a participação ativa e efetiva do time operacional do programa (infectologista, farmacêutico clínico, enfermeiro etc.) esteja bem estabelecida. Na Figura 21 estão descritos 3 passos para implantar o modelo.

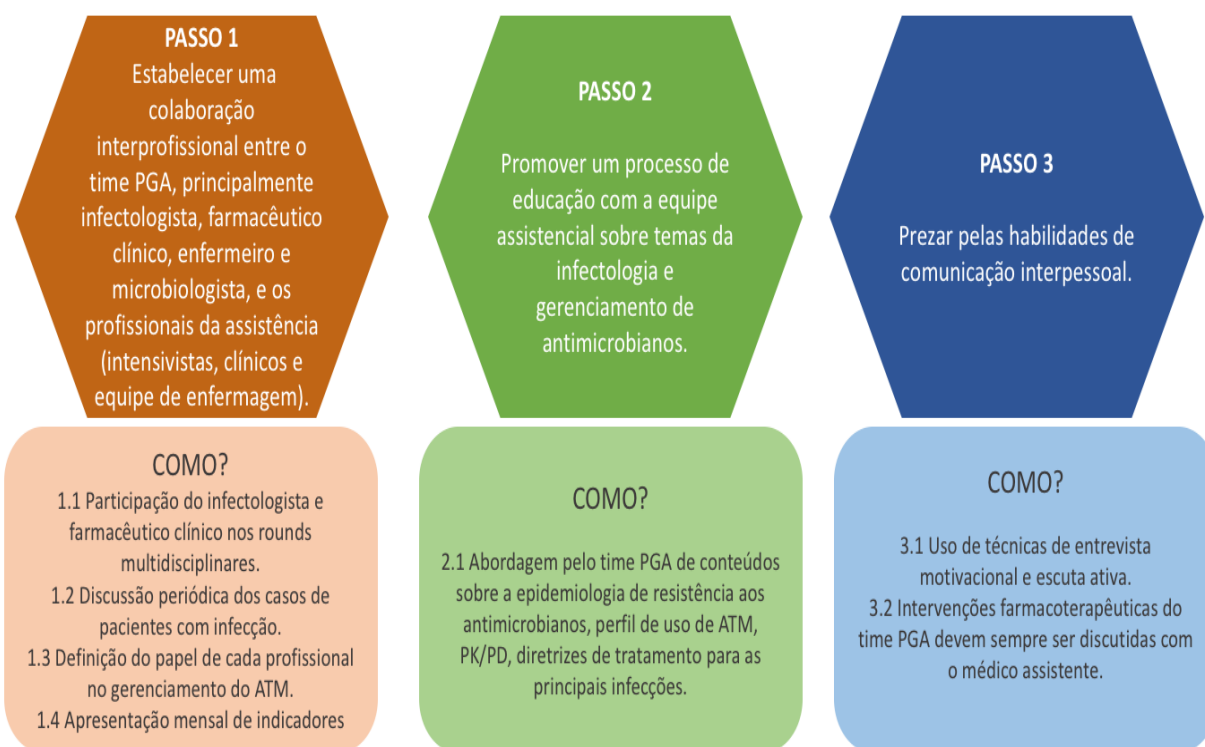


Figura 21 – Passos para implantar o modelo de “aperto de mãos” para gerenciamento de antimicrobianos.

Fonte: Opinião dos autores, 2024. Adaptado de MacBrayne, et al., 2020b & Moghnieh, et al., 2020.

4.5 MONITORAMENTO SÉRICO DE ANTIMICROBIANOS

O monitoramento sérico, ou terapêutico, de antimicrobianos se refere aos ajustes individuais de dose com base nas concentrações plasmáticas do medicamento, e é uma ferramenta de otimização da terapia.

Indicado para pacientes com infecções por microrganismos com concentração inibitória mínima (MIC) elevada ou naqueles que estão recebendo antimicrobianos com toxicidade dependente da dose. Nessas indicações o que se busca com o monitoramento sérico são altas concentrações de pico ou atingir alvo terapêutico de área sob a curva pela MIC^{120,121}. Dentre os principais antimicrobianos com essas características e utilizados em unidades neonatais e pediátricas, o monitoramento terapêutico é realizado para vancomicina, amicacina e gentamicina¹²¹.

4.5.1 Vancomicina

A vancomicina é um glicopeptídeo com ação bactericida e os melhores desfechos clínicos e bacteriológicos foram encontrados quando a área sob a curva de concentração sérica por tempo em 24 horas atingiu um valor de 400 vezes a MIC do microrganismo, ou seja, $AUC/MIC > 400$ ^{122, 123, 124}.

É um antibiótico tempo-dependente, uma vez que sua ação tem relação com o tempo de exposição das bactérias ao fármaco e às suas concentrações séricas^{125,126}. Portanto, a vancomicina é não dependente da concentração, o que significa que não requer altos picos para sua eficácia^{122, 123, 124}.

Levando em conta esse comportamento farmacodinâmico e o fato de o paciente não atingir o nível sérico alvo e/ou a AUC/MIC terapêutica, a infusão contínua de vancomicina torna-se uma opção de administração na pediatria e neonatologia, com relatos de menores taxas de nefrotoxicidade¹²⁵. Para essa prática o esforço deve ser multidisciplinar, sobretudo com o acompanhamento do serviço de farmácia clínica.

Sobre a infusão contínua (IC) de vancomicina em pacientes pediátricos, na literatura, os valores de estado de equilíbrio alvo foram atingidos na maioria dos pacientes dentro de 48 horas, sendo segura e bem tolerada, com poucos efeitos adversos¹²⁷. Além disso, doses diárias totais mais baixas são necessárias para atingir os níveis alvo com a IC¹²⁸.

Na literatura, a infusão contínua produziu correlações mais fortes de AUC/MIC, além de facilitar a estratégia de monitoramento terapêutico a partir da coleta de amostra única de sangue, o que é especialmente vantajoso na neonatologia¹²⁰. Por outro lado, mais estudos prospectivos são necessários nessa população¹²⁹. A mudança de infusão intermitente para infusão contínua pode melhorar os resultados clínicos em pacientes críticos pediátricos tratados com vancomicina¹³⁰.

Recomenda-se, na literatura, que a infusão contínua seja realizada por meio de uma via de acesso venoso exclusiva, aspecto que desestimula a implementação do procedimento na rotina¹²⁶. Por outro lado, a vancomicina apresenta compatibilidade físico-química com diversos antibióticos e drogas vasoativas, sendo possível a infusão concomitante, mediante análise de compatibilidade apoiada pela farmácia clínica e discussão com equipe de enfermagem¹³¹.

A monitorização dos níveis séricos de vancomicina é importante, pois sua biodisponibilidade pode ser diferente entre os recém-nascidos. Dados na UTIN em um hospital terciário de São Paulo mostraram que os RN prematuros tiveram resultados inadequados da primeira coleta de vancocinemia em 60% dos casos¹³².

O tratamento com vancomicina no RN é iniciado com dose padrão de 10 a 15 mg/kg/dose em um intervalo de administração de acordo com a idade gestacional, cronológica e corrigida, se RN prematuro¹²⁴, com posterior ajuste de dose conforme nível sérico, visto a variação da concentração plasmática de acordo com a idade e função renal¹³³.

Em pacientes de unidades críticas, mudanças fisiológicas em percentagem de água corporal, depuração renal e hipoalbuminemia podem alterar os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos. Portanto, a monitorização dos níveis séricos de vancomicina é extremamente necessária para o ajuste da dose¹³⁴.

O cálculo de AUC/MIC é o mais recomendado para avaliar parâmetros séricos da eficácia da vancomicina. Existem pelo menos 4 formas de obter esse cálculo:

1) Equações farmacocinéticas de 1ª ordem (método trapezoidal): são necessárias duas coletas de vancocinemia para obter concentração de pico e vale. Isso implica em mais custo, logística da equipe para coleta e cálculos farmacocinéticos que podem ser feitos em planilha de Microsoft Excel®. Nesse caso, a vancomicina precisa alcançar o estado de equilíbrio. É um método altamente recomendado¹²⁴.

2) Método bayesiano: baseado em estudos farmacocinéticos populacionais, exige 1 ou 2 coletas de vancocinemia, não precisa estar no estado de equilíbrio, requer um *software* para o cálculo como por exemplo, DoseMe®, TDMx® ou InsightRx®; É um método muito recomendado, porém com limitações para cálculos pediátricos¹²⁴.

3) Estimativa pelo ClCr (Clearance de creatinina): os cálculos não são baseados em valores de vancocinemia, por isso é o menos preciso e o menos indicado¹³⁵.

4) Infusão contínua de vancomicina: o cálculo é simples e baseado em um nível de vancocinemia coletado a partir de 24h de infusão. O cálculo é representado por: $ASC_{24} = \text{nível no estado de equilíbrio} \times 24h$ ¹³⁶. Em relação à otimização PK/PD da vancomicina para microrganismos específicos, basta dividir o valor de ASC_{24} pela MIC para comparação da razão com o disponibilizado na literatura.

Na impossibilidade de realizar o controle do nível sérico de vancomicina (vancocinemia) pelo cálculo de AUC/MIC, a alternativa é usar valor de nível de vale

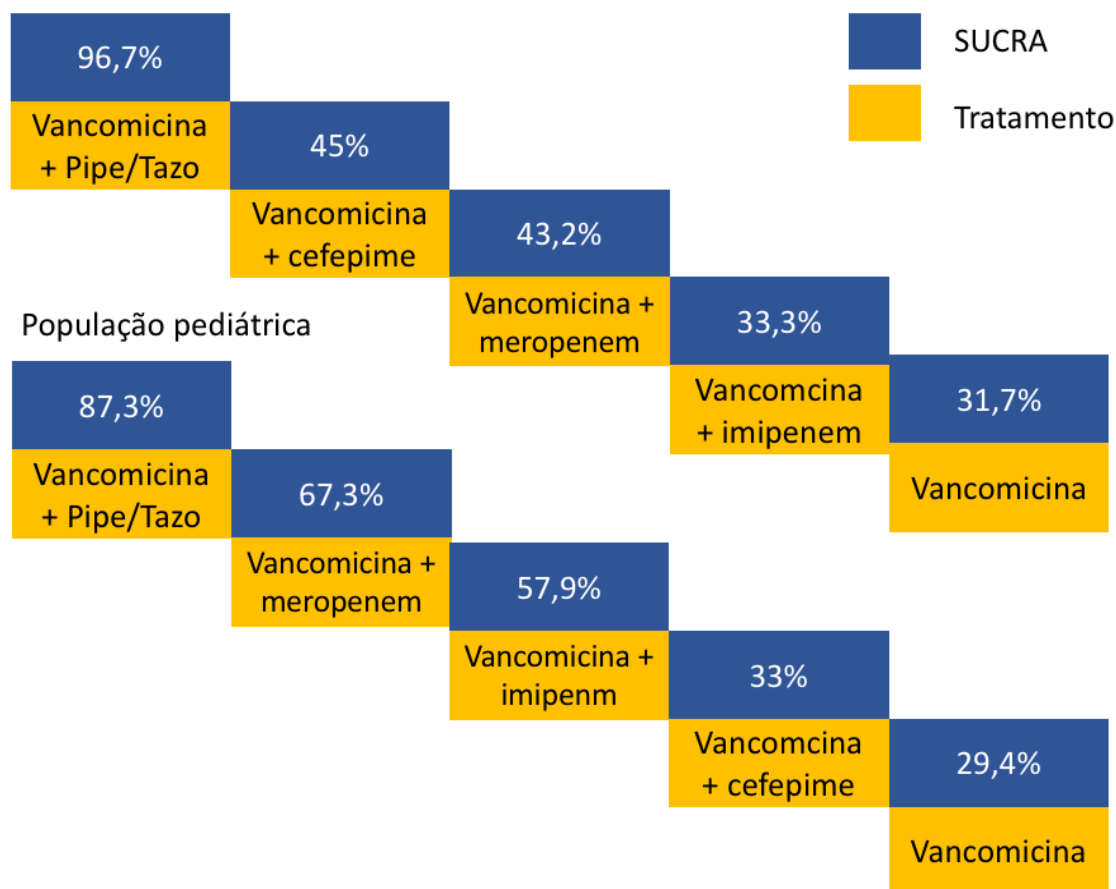
(concentração do antibiótico imediatamente antes da próxima dose), preferencialmente coletado em até 30 minutos antes da administração da quarta ou quinta dose do fármaco. A limitação nesse cálculo é que os ajustes de dose são estimados e sofrem impacto direto dos erros de administração, visto que a coleta após administração de uma dose do medicamento pode ter um resultado interpretado como nível tóxico, enquanto se refere ao pico na concentração sérica.

Em crianças e RN com infecções graves, como pneumonia complicada, bacteremia e osteomielite, os níveis mínimos de vancocinemia no vale devem estar entre 15 a 20 mcg/dL inferindo que aproximadamente 75% dos resultados alcancem uma AUC/MIC entre 400-600. Toleram-se níveis entre 10-15 mcg/dL para pacientes com resposta terapêutica efetiva^{122,124}.

4.5.1.1 Interação medicamentosa clinicamente relevante com vancomicina

Uma interação medicamentosa de relevância clínica e com alto risco de nefrotoxicidade é a associação de vancomicina com piperacilina/tazobactam. Na medida do possível, essa combinação deve ser evitada, pois a chance de aumentar o nível sérico da vancomicina e causar injúria renal é 4,18 vezes (*odds ratio*) comparando a associação *versus* a monoterapia (Figura 21)¹³⁷.

População adulta



Legenda: Os percentuais referem-se às curvas de probabilidade cumulativa de acordo com o SUCRA (superfície sob a curva de classificação cumulativa)

Figura 22 – Potencial de nefrototoxicidade de acordo com a combinação de vancomicina e beta-lactâmicos.

Fonte: Adaptado de Bellos, et al., 2020.

Outra combinação que deve ser evitada por se tratar de associação de antibióticos nefrotóxicos é a vancomicina com aminoglicosídeos. Recomenda-se evitar o uso caso não tenha o nível sérico de ambos os antibióticos. Para além da combinação nefrotóxica entre antibióticos, é importante estar atentos a outros fármacos deletérios para a função renal, como por exemplo furosemida¹³⁸. Nestes casos, o acompanhamento da função renal deve ser feito rigorosamente.

4.5.1.2 Doses recomendadas

Sobre indicação de doses, considerando as diversas particularidades da neonatologia e da pediatria, o referido documento sugere consultar referências especializadas e atualizadas, como UpToDate® (base *on-line*), Micromedex® (base *on-line*) e NeoFax® (base *on-line*).

4.5.2 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos estão entre os antibióticos mais utilizados no período neonatal. São antibióticos com PK/PD “concentração dependente” e a resposta clínica está associada à razão entre concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) e concentração inibitória mínima (MIC) do microrganismo. Os aminoglicosídeos também exibem um efeito pós-antibiótico que permite a administração em intervalos mais longos⁵⁹.

Vários estudos demonstraram que o esquema de tratamento utilizando a gentamicina em dose única estaria associado à menor toxicidade, menor custo, maior facilidade de administração e com a mesma eficácia comparando com os esquemas de múltiplas doses. A toxicidade grave é observada após 7 a 10 dias de tratamento¹³⁹, por isso recomenda-se ciclos curtos de uso.

O monitoramento das concentrações séricas dos aminoglicosídeos deve ser realizado quando o tratamento se estende por mais de 48 horas. A amostra para concentração mínima deve ser obtida imediatamente antes da administração da próxima dose, enquanto a amostra para a concentração máxima deve ser obtida 30 minutos após a infusão^{73,140}.

Recomenda-se que para neonatos, o nível sérico seja avaliado imediatamente após a primeira dose e, novamente, 12-18 horas após, para otimizar o tratamento e o ajuste direcionado das doses¹²¹.

Os valores de $C_{\text{máx}}$ alvo sugeridos de gentamicina são 8-12 mg/L e 15-20 mg/L para neonatos e crianças, respectivamente¹³⁹. Para amicacina estima-se que a razão de $C_{\text{máx}}$ e MIC seja >8-10. Níveis de vale >5 mg/L de amicacina estão relacionados à nefrotoxicidade e ototoxicidade. Para gentamicina, níveis de vale >1 mg/L foram relacionados à nefrotoxicidade¹⁴¹. Observou-se que o risco de nefrotoxicidade da gentamicina em neonatos é maior do que em crianças, devido ao maior volume de distribuição. Assim, valores de vale <0,5 mg/L em crianças são recomendados¹³⁹.

Portanto, recomenda-se o monitoramento não apenas dos níveis de pico, visando à eficácia terapêutica, mas também dos níveis de vale, com o objetivo de prevenir toxicidade.

4.5.2.1 Ototoxicidade por aminoglicosídeos

As toxicidades mais descritas para os aminoglicosídeos são ototoxicidade, nefrotoxicidade e efeitos musculares. Os fatores de risco para toxicidade são: prematuridade, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, uso de medicamentos concomitantes com os mesmos padrões de toxicidade e predisposição genética. Além disso, o tratamento prolongado com aminoglicosídeos mostrou-se fator de risco independente para os efeitos adversos ¹⁴². No Brasil, a triagem auditiva neonatal deve ser realizada em até 48 horas de vida, e o teste de Peate-Automático ou em modo triagem deve ser realizado em bebês com fatores de risco para deficiência auditiva ¹⁴³, o que inclui internação na UTIN por mais de 5 dias, exposição a medicamentos ototóxicos e APGAR neonatal de 0 a 4 no primeiro minuto ¹⁴⁴.

Por outro lado, aproximadamente 80% dos neonatos recebem aminoglicosídeos durante a admissão em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais ¹⁴⁵, tornando impossível a obtenção dos níveis basais. Além disso, o protocolo “*tone burst*” no Peate, indicado para bebês que falharam no teste de Emissões Otoacústica Evocada ou com fatores de risco associados ¹⁴³, não testa frequências acima de 4 kHz, relacionada à ototoxicidade e ao desenvolvimento da fala e linguagem ¹⁴⁶.

4.6 TESTES DIAGNÓSTICOS INFECCIOSOS E RELAÇÃO COM O PGA

O gerenciamento do diagnóstico laboratorial consiste em adequar a solicitação, coleta, realização e comunicação de testes diagnósticos, com o objetivo de minimizar erros diagnósticos e aprimorar a qualidade do atendimento, sendo cada vez mais reconhecido como uma ferramenta essencial para a segurança do paciente. Considerando a estreita relação entre os testes diagnósticos e o uso inadequado de antimicrobianos, os profissionais do time do PGA, especialmente médicos e farmacêuticos clínicos, devem integrar os dados laboratoriais às informações clínicas

do paciente para fundamentar a decisão sobre o início ou não da terapia antimicrobiana ¹⁸. Nesse sentido, o microbiologista deve auxiliar no reconhecimento do que é a microbiota e os contaminantes e identificar os microrganismos causadores da infecção.

Os profissionais do time PGA devem ser usuários proativos do prontuário do paciente, realizando revisão cuidadosa dos registros da equipe assistencial, incluindo interpretação de resultados laboratoriais, como suscetibilidade antimicrobiana, contagem de glóbulos brancos, dosagens séricas de antimicrobianos e creatinina sérica¹⁸.

Na figura 23 estão algumas atuações do time de gerenciamento de antimicrobianos em relação à avaliação das principais infecções ¹⁸.



Infecção de corrente sanguínea (ICS)

- Criar conjuntos de pedidos para melhorar o gerenciamento de ICS por *S. aureus*
- Acompanhar resultados de testes rápidos de diagnóstico positivos para otimizar o tratamento antimicrobiano
- Implementar a liberação em cascata no antibiograma para limitar as suscetibilidades aos antimicrobianos



Infecção por *C. difficile* (ICD)

- Exigir pré-autorização do PGA para testagem molecular
- Educar com revisão por pares e fornecer feedback sobre adequação da testagem



Infecção do Trato Respiratório Inferior (ITRI)

- Manter um algoritmo de triagem de MRSA nasal para desescalamento de antimicrobianos
- Desenvolver um alerta de boas práticas direcionado para testes de diagnóstico laboratorial para vírus positivos ou para resultado de procalcitonina baixo, para desescalamento dos antimicrobianos
- Criar e educar sobre um estímulo de notificação para evitar a terapia desnecessária contra MRSA/Pseudomonas aeruginosa em culturas com crescimento de flora respiratória normal.



Infecção do Trato Urinário (ITU)

- Criar algoritmos de diagnóstico e tratamento com educação liderada pela farmácia para evitar o tratamento de bacteriúria assintomática
- Restringir a liberação de fluoroquinolonas no antibiograma para melhorar as práticas de prescrição



Múltiplos Focos Infecciosos

- Contribuir para a seleção de cartões de testes de susceptibilidade a antibióticos e para o desenvolvimento de comentários automáticos para a interpretação dos valores de CIM
- Executar programas de acompanhamento de culturas para identificar incompatibilidades nas suscetibilidades, seleção de antibióticos, ajustes de doses pela função renal e interações entre os fármacos

Figura 23 – Exemplos de atividades de gerenciamento de diagnóstico microbiológico e infeccioso que impactam no uso de antimicrobianos.

Fonte: Adaptado de Claeys, et al., 2024b.

4.7 FERRAMENTA PRAT (PROBLEM RELATED ANTIMICROBIAL THERAPEUTIC)

A Ferramenta Problemas Relacionados à Terapêutica Antimicrobiana (PRAT) é uma classificação inédita sobre antimicrobianos, derivada do *Pharmaceutical Care Network Europe*¹⁵⁰ que compreende os cinco domínios primários de problemas com medicamentos, causa, intervenção planejada e aceitação da intervenção¹⁴⁹. Ela permite classificar vários aspectos no processo de uso de medicamentos e os problemas que se originam desse uso, desde a detecção até a implementação de uma resolução¹⁴⁹.

A PRAT é uma classificação específica utilizada para a identificação e intervenção relacionada ao uso de antimicrobianos pelo time de gerenciamento. Seu objetivo não é apenas registrar a intervenção realizada, mas, principalmente, documentar o problema que motivou a intervenção, permitindo uma análise mais precisa das causas e a adoção de estratégias corretivas.

Um dos objetivos da criação dessa ferramenta foi promover a harmonização de um sistema de classificação de problemas identificados com antimicrobianos, de modo que os serviços de saúde possam até se comparar entre si¹⁵⁰. Além disso, ela tem o potencial de medir o desempenho da equipe, conforme a classificação da complexidade da intervenção (indicação, efetividade e segurança), conforme demonstrado no Anexo III.

4.7.1 Como funciona a PRAT

A PRAT possui 17 categorias e 67 subcategorias (Anexo IV), sendo as categorias denominadas de domínio primário do problema identificado, tais como dose prescrita, frequência, via de administração, forma farmacêutica, medicamento desnecessário, farmacoterapia não adequada ou subótima, farmacoterapia insuficiente, diluição, taxa/tempo de infusão, inefetividade terapêutica, interação medicamentosa ou interação medicamento-alimento, incompatibilidade físico-química, administração do medicamento, exames laboratoriais ou de imagem, acompanhamento farmacoterapêutico, dispositivos, prescrição médica e reação adversa¹⁵⁰.

As subcategorias representam o detalhamento específico de cada domínio ou problema encontrado. Outros itens da PRAT têm como objetivo categorizar qual foi a intervenção e a classificar o tipo de intervenção conforme o perfil e complexidade (indicação/necessidade, efetividade e segurança)¹⁵⁰.

A ferramenta permite avaliar o desempenho do time de gerenciamento de antimicrobianos, sobretudo o farmacêutico clínico, ao longo do período de implantação do programa. Isso pode ser observado de acordo com as intervenções relacionadas aos domínios; cada domínio representa um problema relacionado a medicamento e esses problemas necessitam de um grau de maturidade para serem analisados e posteriormente realizar as intervenções farmacoterapêuticas pertinentes.

De acordo com o Anexo IV, os domínios (1) Dose prescrita, (2) Frequência, (3) Via de administração e (12) Incompatibilidade físico-química normalmente estão relacionados a um início de atuação no PGA, pois o profissional ainda está ganhando conhecimentos para realizar as intervenções farmacoterapêuticas. Já os domínios (5) Medicamentos desnecessários, (6) Farmacoterapia inadequada e (7) Farmacoterapia insuficiente são os que mais representam a atuação de um profissional especialista em gerenciamento de antimicrobianos¹⁵⁰.

A ferramenta pode ser adaptada para cada instituição de acordo com sua estrutura e maturidade. Pode-se criar uma planilha no Microsoft Excel® ou no Google Drive® para facilitar a compilação de dados.

4.8 AÇÕES PARA PREVENÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

No ano de 2004 o CDC publicou doze passos para prevenção da resistência aos antimicrobianos (Figura 24). Tal publicação reúne de forma magistral todas as ações a serem desenvolvidas em conjunto entre o time de gerenciamento de antimicrobianos e o time de controle de infecções, reunindo em um mesmo esquema a importância do papel interdisciplinar do médico, enfermeiro, farmacêutico e microbiologista no combate a resistência bacteriana.

Esta publicação mantém-se altamente relevante, visto que os mesmos problemas continuam existindo dentro das unidades de terapia intensiva¹⁵⁰. Estas recomendações foram avaliadas dentro de uma unidade de terapia intensiva neonatal, adicionando orientações focadas para esta população¹⁵¹.



Figura 24 – Doze passos para a prevenção da resistência aos antimicrobianos.
 Fonte: Adaptada de CDC, 2004.

4.9 EDUCAÇÃO

Estudos têm evidenciado a motivação e solicitação de mais ações educativas relacionadas com os princípios do PGA¹⁵². Pesquisadores são enfáticos em dizer que os currículos dos profissionais de saúde devem ser atualizados para que estes sejam capazes de colaborar com conhecimento e confiança com a equipe multidisciplinar na gestão de antimicrobianos para combate à resistência^{153, 154, 155, 34}.

Discutir sobre o que é e qual o impacto da resistência aos antimicrobianos, a abordagem *one health*, os princípios da cadeia de transmissão de microrganismos, os mecanismos de resistência antimicrobiana e da ação dos antibióticos, a farmacocinética, os métodos diagnósticos e de sequenciamento, compreender sobre aspectos importantes relacionados à vigilância e à gestão efetiva de antibióticos, são alguns dos tópicos necessários à formação do profissional de saúde dentro do PGA¹⁵⁵.

Além da formação curricular, deve-se levar em consideração que muito do conhecimento e habilidade na prática clínica de um novo trabalhador é adquirido informalmente, pela experiência da equipe que ali se encontra. Portanto, a educação permanente em serviço pode contribuir para o desenvolvimento de competências e atualização contínua dos processos de trabalho, mitigando os efeitos das práticas não conformes³⁴.

A facilitação tem sido estudada e avaliada como uma estratégia que pode acelerar e melhorar a fidelidade aos esforços de implementação do PGA. Um estudo¹⁵⁶ utilizou a facilitação virtual para otimizar o uso de antibióticos perioperatórios em crianças, realizado em nove hospitais infantis dos Estados Unidos, com médicos e farmacêuticos. Como resultado, todos os nove locais aplicaram estratégias de facilitação, técnicas de formação de equipe e habilidades de comunicação/conflito, evidenciando que o treinamento de facilitação pode ser conduzido virtualmente de uma forma que seja viável e aceitável para os profissionais e instituições.

Estratégias de telessaúde para superar disparidades geográficas ou problemas de força de trabalho também têm sido bem-sucedidas. Um estudo randomizado, publicado pela *American Academy of Pediatrics*¹⁵⁷ apresentou que um PGA remoto pode ser uma estratégia segura e eficaz para otimizar o uso de antibióticos em unidades neonatais com atendimento médico insuficiente, ou sem médico infectologista. Outro ensaio clínico randomizado, utilizou módulos de aprendizagem por aplicativos para *smartphone*, porém neste caso, os autores relataram que a

estratégia apresentou bons resultados inicialmente, mas não foi efetiva a longo prazo¹⁵⁸.

Atualmente, tem-se discutido amplamente sobre a aprendizagem por simulação realística para ensinar práticas de administração antimicrobiana como uma estratégia eficaz e sustentável. Em um destes estudos, os autores descrevem que médicos infectologistas demonstraram melhora no conhecimento, habilidades e atitudes de administração antimicrobiana, e desenvolveram planos interdisciplinares baseados em evidências para resolver os desafios do PGA¹⁵⁴.

É importante também lembrar sobre o engajamento e participação ativa da população na prevenção de infecções. Uma revisão sistemática¹⁵⁹ sobre a adesão de enfermeiros pediátricos, crianças e pais à prevenção e controle de infecções e conhecimento sobre administração antimicrobiana evidenciou que, embora os pais tivessem informado uma disposição ativa nas medidas de precaução e prevenção de infecções, observou-se na prática que pais e crianças tinham um conhecimento limitado em relação aos antimicrobianos, não entendendo os benefícios e negando qualquer preocupação quanto ao uso de antibióticos.

Em suma, a abordagem multimodal de ensino tem apresentado resultados promissores^{160,153}. Há necessidade, portanto, de aprimorar as campanhas de conscientização sobre resistência aos antimicrobianos, apoiar o estabelecimento e o funcionamento de sistemas de avaliação e monitoramento, e investir na educação e desenvolvimento de competências dos profissionais de saúde, dos pacientes e seus acompanhantes/cuidadores¹⁵⁵.

CAPÍTULO 5 – INDICADORES DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS EM PEDIATRIA E NEONATOLOGIA

Identificar e aplicar indicadores mensuráveis que podem ser usados para avaliar processos e resultados de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) é essencial para estabelecer um programa bem-sucedido.

As diretrizes de gerenciamento de antimicrobianos do IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), por exemplo, recomendam que os PGAs monitorem o uso de antimicrobianos, a resistência aos antimicrobianos, os eventos adversos aos antibióticos, o custo e as consequências não intencionais, como a toxi-infecção por *Clostridioides difficile* (CDI) ¹⁶¹.

Vale ressaltar que métricas que reflitam essas condições nem sempre são aplicáveis na pediatria. Por exemplo, a taxa de CDI em pediatria/neonatologia foi considerada não ideal por painel de especialistas pediátricos, pois a incidência de CDI é significativamente menor em crianças. Além disso, recém-nascidos e crianças até um ano de idade têm altas taxas de colonização ¹⁶², tornando essa métrica difícil de interpretar e potencialmente enganosa. Essas diferenças na epidemiologia em crianças (maiores taxas de colonização, menor morbidade e mortalidade e influência significativa da prescrição comunitária de agentes antimicrobianos) foram as principais razões para não aplicação desta métrica nesta população ¹⁶¹.

Em adultos, as métricas de PGA comumente usadas incluem dias de terapia (DOT), doses diárias definidas (DDD), custos com antimicrobianos e CDI. No entanto, as DDD não podem ser usadas de forma confiável em pediatria devido à dosagem baseada no peso. Em uma revisão sistemática recente sobre a medição do uso de antimicrobianos e a aplicabilidade à pediatria, os autores concluíram que as métricas de uso de antimicrobianos em PGA pediátricos permanecem obscuras e que estudos adicionais são necessários ¹⁶¹.

Por meio do método Delphi modificado, o painel de especialistas em PGA pediátrico estabeleceu consenso estatístico sobre um conjunto de métricas distribuídas em três domínios: consumo de antimicrobianos, medidas de processo e resultados clínicos (Figura 25). Essas métricas serão adotadas como referência neste documento e, quando necessário, adaptadas com base na experiência prática dos autores.

No domínio consumo de antimicrobianos, as métricas selecionadas foram: Dias de terapia por 1000 pacientes-dia; total de dias de antimicrobianos e 3) dias livres de antimicrobianos. No domínio de medidas de processo selecionou-se a adesão às recomendações do PGA; positividade de hemoculturas; contaminação de exames microbiológicos. No domínio de resultados clínicos adaptamos para taxa de reação adversa a antimicrobianos e taxa de infecções por bactérias multirresistentes.

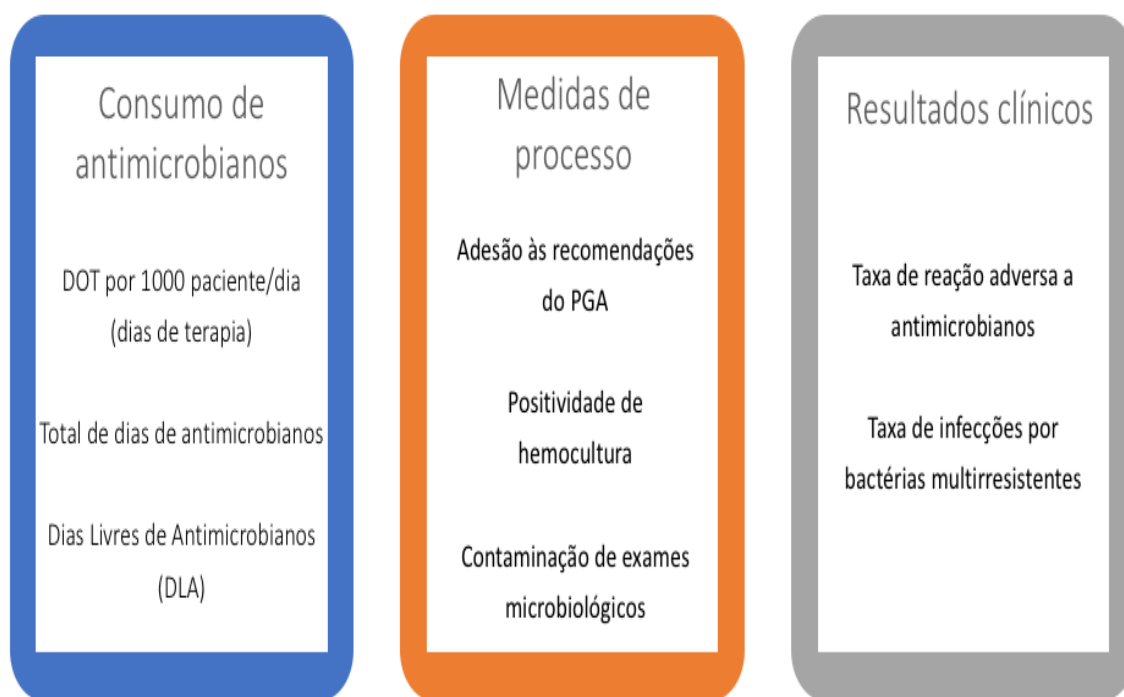


Figura 25 – Domínios e métricas do PGA em pediatria/neonatologia.

Fonte: Adaptado de Science, et al., 2019.

5.1 CÁLCULO DAS MÉTRICAS

A seguir vamos detalhar os cálculos das principais métricas do PGA em pediatria/neonatologia, trazendo exemplos numéricos para facilitar o entendimento.

5.1.1 DOT por 1.000 paciente/dia

A métrica DOT (do inglês *days of therapy*) refere-se aos dias de terapia e reflete o consumo de antimicrobianos. É o número (em dias) em que um paciente recebe um

antimicrobiano (independente da dose). É a medida mais apropriada para a população pediátrica.

As vantagens do DOT por paciente/dia é que ele avança de dose para dias de tratamento, isso parece ter maior relevância clínica. Uma desvantagem é que a sua obtenção é mais difícil em termos de coleta de dados, sendo que a sistematização dessa métrica de forma automatizada seria o ideal para sua viabilidade.

Do ponto de vista prático, para obtenção do DOT por 1.000 pacientes/dia precisa-se de duas informações: os dias de uso de antimicrobianos (fonte: prescrição médica) e o número de paciente/dia em determinado período (fonte: dados de internamento) ¹⁴.

Fórmula de cálculo

DOT por 1.000 paciente/dia:
$$\frac{\text{Número total (somatória) de dias de uso de antimicrobianos} \times 1.000}{\text{Total de pacientes-dia}}$$

1 DOT = qualquer dose recebida durante um período de 24 horas.

Se um paciente recebe 2 esquemas de antibióticos, sendo o primeiro por 7 dias e o segundo por 5 dias, isso totaliza 12 dias de antibiótico, portanto, 12 DOT.

A recomendação é que o DOT por 1.000 paciente/dia seja obtido por antibiótico (ou classe de antibiótico) e, preferencialmente, por unidade clínica. Exemplo: DOT de carbapenêmicos na UTI pediátrica; DOT de oxacilina na UTI neonatal.

Após a obtenção da métrica de consumo de antibióticos, é importante realizar uma interpretação do que os números/resultados refletem. Embora seja um indicador de dados retrospectivos, a análise deve ser contemporânea. Nessa interpretação devem ser levados em conta: uso empírico ou guiado por antibiograma; o uso de antimicrobiano por sítio infeccioso; o perfil de sensibilidade e resistência do microrganismo; o tempo de tratamento por diagnóstico infeccioso; aumento ou diminuição de episódios infecciosos na unidade.

Outra possibilidade de análise é relacionar o DOT por 1000 pacientes/dia com os resultados da categorização pela ferramenta PRAT (Anexo II), associando com o tipo de problema identificado e se a intervenção farmacoterapêutica foi aceita. Por exemplo, os problemas de uso dos domínios 5 (medicamento desnecessário) e 6

(Farmacoterapia não adequada ou subótima) direcionados para determinado antimicrobiano podem refletir a diminuição no DOT por pacientes/dia.

Na análise crítica do indicador, é importante observar se a diminuição do DOT por paciente/dia tem relação com alguma ação ou melhoria de processo implementada.

Por fim, é sugerido o envolvimento e suporte do Departamento de Tecnologia da Informação (DTI) para auxiliar na sistematização desse indicador, de modo que ele seja obtido de forma automática e em tempo real, a partir dos dados da prescrição médica de antimicrobianos. Isso é basal para que o time de PGA concentre seu tempo em outras atividades e estratégias do programa.

5.1.2 Total de dias de antimicrobianos (TA)

Essa métrica constitui uma alternativa para mensuração do consumo de antimicrobianos, sendo obtida de maneira direta, sem o ajuste pela densidade de 1.000 pacientes/dia. Representa o total de dias em que o paciente recebeu ao menos uma dose de antimicrobiano, correspondendo essencialmente ao numerador da fórmula do DOT ajustado por 1.000 pacientes/dia, mas expressa em dias.

Recomenda-se medir o total de dias separado por antimicrobiano, para que na análise outras correlações possam ser feitas. Basicamente na coleta de dados devem ser capturados: nome do antimicrobiano; todos os pacientes que fizeram uso de determinado antimicrobiano; e a data de início e término da terapia em período definido para análise.

Fórmula de cálculo

Total de dias de antimicrobianos = somatório dos dias de tratamento com cada antimicrobiano usado pelos pacientes

Exemplo:

Total de dias de vancomicina no período de 30 dias

Paciente A: 7 dias de uso

Paciente B: 10 dias de uso

Paciente C: 14 dias de uso

Total: 31 dias de tratamento com vancomicina na unidade

Na análise desta métrica, a sua interpretação pode refletir a realização e aceitabilidade das intervenções de indicação, porque é uma métrica totalmente relacionada ao tempo de uso de antimicrobianos. Por isso, seu resultado será reflexo direto da atuação do time PGA, principalmente do médico do PGA e/ou farmacêutico clínico treinado em antimicrobianos. Outras interpretações possíveis são o acompanhamento farmacoterapêutico de acordo com o modelo de farmácia clínica praticado (vertical ou horizontal); e a presença do infectologista na discussão clínica dos pacientes com infecção (modelo *handshake stewardship*).

Assim como a anterior, a análise do número de dias pode ser relacionada com a categorização da ferramenta PRAT, no sentido de observar os problemas identificados e sugestões aceitas, como os domínios 5, 6 e 7 (Anexo II), e o impacto no número total de dias de antimicrobianos.

5.1.3 Dias Livres de Antimicrobianos (DLA)

A métrica DLA permite avaliar o tempo de uso de antimicrobianos em relação ao tempo total de internação, oferecendo uma perspectiva mais abrangente sobre a exposição dos pacientes aos antimicrobianos ^{163, 164}. O DLA é definido como a diferença entre o tempo total de internação do paciente e a duração do uso ininterrupto de antimicrobianos. Dessa forma, é possível analisar a proporção entre o tempo de exposição ao antimicrobiano e o tempo total de hospitalização ⁵.

Para o cálculo do DLA devem ser consideradas as seguintes variáveis: número total de pacientes internados por unidade, número de pacientes que utilizaram antimicrobianos, dias totais de hospitalização dos pacientes que utilizaram antimicrobianos e a duração do tratamento (do inglês *Length of treatment* – LOT) de cada paciente que fez uso ininterrupto de antimicrobianos, tanto em indicações terapêuticas quanto profiláticas.

O DLA é calculado por meio da subtração do total de dias de hospitalização dos pacientes que fizeram uso de antimicrobianos pelo LOT.

Dados necessários para o cálculo:

- A) Número de pacientes que internaram na unidade por mês;
- B) Número de pacientes que utilizaram antimicrobianos na unidade por mês (esse valor está incluso no item A, então obrigatoriamente deve ser menor que A);
- C) Número total de dias de hospitalização na unidade, por mês, considerando exclusivamente os pacientes que fizeram uso de antimicrobianos. O cálculo deve somar os dias de internação de cada paciente dentro do mês de referência.

Exemplo: um paciente que foi internado em 01/03/2025 e teve alta em 15/04/2025 terá contabilizados 30 dias em março (lembrando que o mês possui 31 dias) e 14 dias em abril. Diante disso, recomenda-se que o DLA (Dias de Internação com Antimicrobianos) seja avaliado bimestralmente, a fim de compensar variações no tempo de internação entre os meses;

- D) Soma do número de dias de uso ininterrupto de antimicrobianos por paciente no mês, denominada LOT. O cálculo do LOT considera o período contínuo de exposição a um ou mais antimicrobianos, desconsiderando sobreposições.

Exemplo: se um paciente utilizou um antimicrobiano de 01/02/2025 a 05/02/2025 e iniciou um segundo antimicrobiano concomitantemente entre 02/02/2025 e 07/02/2025, o período total de tratamento será de 01/02 a 07/02, resultando em 6 dias de LOT. Caso o paciente utilize antimicrobianos em dois momentos distintos dentro do mesmo mês, com intervalo sem uso entre eles, os LOT de cada período deverão ser calculados separadamente e somados para obtenção do LOT total do mês.

Fórmulas de cálculo

1) Itens A e B do tópico “Dados necessários para o cálculo”: $A = 100\%$ então $B = X\%$

$$\text{Taxa de uso de ATM (em \%)} = \frac{\text{nº de pacientes que usaram ATM na unidade por mês (B)} \times 100}{\text{nº de pacientes que internaram na unidade por mês (A)}}$$

2) Itens C e D do tópico “Dados necessários para o cálculo”: $DLA = C \cdot D$

$$DLA = \text{Total de dias de hospitalização de todos que usaram ATMs} - \text{Soma do LOT de todos os pacientes}$$

$$\%DLA = (DLA \text{ total} / \text{Total de dias de hospitalização de todos que usaram ATMs}) \times 100$$

3) Outras formas de expressar o DLA:

$$DLA \text{ (por 1.000 dias)} = (DLA \text{ total} / \text{Total de dias de hospitalização de todos que usaram ATM}) \times 1000$$

$$DLA \text{ (por 1.000 pacientes-dia)} = (DLA \text{ total} / \text{Total de pacientes-dia}) \times 1000$$

A forma preferível para apresentar o resultado de DLA é por meio do percentual, pois é uma unidade de medida de fácil entendimento pelos profissionais.

Exemplo:

No exemplo abaixo iremos calcular DLA de janeiro (1 a 31) após o encerramento do mês.

A) Número de pacientes que internaram na unidade por mês: 4

B) Número de pacientes que utilizaram antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivirais ou antiparasitários) na unidade por mês (esse valor está incluído no item A, então obrigatoriamente deve ser menor ou igual ao A): 3

C) Número total (soma de cada paciente) de dias de hospitalização na unidade no mês (somente dos pacientes que usaram antimicrobianos): $17+8+27=52$

DLA do mês de janeiro/2025

Pacientes	A	B	C	D
Uso de ATM	Não	Sim	Sim	Sim
Data de admissão e alta	-	Admissão: 28/12/24 Alta: 18/01/25	Admissão: 23/01/25 Alta: 02/02/25	Admissão: 04/01/25 Alta: Permanece internado
Total de dias de hospitalização de todos que usaram ATM	-	17 dias (contar somente janeiro)	8 dias (contar somente janeiro)	27 dias (contar somente janeiro)

D) Soma da quantidade de dias de uso de antimicrobianos ininterrupto (LOT) no mês:
7+8+5=20

Pacientes	A	B	C	D
Uso de ATM	Não	Sim	Sim	Sim
ATM	-	Vancomicina	Ampicilina	Fluconazol
	-	Meropenem	Gentamicina	-
Período de uso	-	Vancomicina: 28/12-08/01* Meropenem: 28/12-05/01*	Ampicilina: 23/01-02/02* Gentamicina: 23/01-26/01*	Fluconazol: 04/01-09/01
LOT	-	7 dias	8 dias	5 dias

Nota: *contabilizado os dias de uso no mês pois o indicador se refere ao mês de janeiro apenas, então o corte sempre será o último dia do mês, caso o tratamento tenha passado entre meses.

Cálculo dos indicadores

1) Taxa de uso de ATM (em %) = $\frac{\text{nº de pacientes que usaram ATMs na unidade por mês (B)}}{\text{nº de pacientes que internaram na unidade por mês (A)}} \times 100$

$$\text{Taxa de uso de ATM (em \%)} = 3 \times 100 / 4 = 75\%$$

2) DLA = Total de dias de hospitalização de todos que usaram ATM - Soma do LOT de todos os pacientes

$$\text{DLA} = 52 - 20 = 32$$

$$\%DLA = (DLA \text{ total} / \text{Total de dias de hospitalização de todos que usaram ATM}) \times 100$$

$$\%DLA = (32/52) \times 100 = 62\%$$

3) Outras formas de expressar o DLA:

$$DLA (\text{por } 1.000 \text{ dias}) = (DLA \text{ total} / \text{Total de dias de hospitalização de todos que usaram ATM}) \times 1000$$

$$DLA (\text{por } 1.000 \text{ dias}) = (32/52) \times 1000 = 615$$

$$DLA (\text{por } 1.000 \text{ pacientes-dia}) = (DLA \text{ total} / \text{Total de pacientes-dia}^*) \times 1000$$

$$DLA (\text{por } 1.000 \text{ pacientes-dia}) = (32/120) \times 1000 = 267$$

*Total de pacientes-dia: Valor hipotético de 120 para fins de exemplo. Deve-se consultar na unidade o número de pacientes-dia caso queira apresentar o DLA por 1.000 pacientes-dia.

A interpretação do DLA se baseia na premissa de que, quanto maior o seu valor, menor é a exposição dos pacientes aos antimicrobianos. Esse resultado pode estar diretamente relacionado às intervenções farmacêuticas, como a suspensão de antimicrobianos desnecessários ou em ATM com tempo de tratamento prolongado.

Além disso, a taxa de uso de ATM pode ser alta (como no exemplo, 75%), e, ainda assim, um DLA elevado (como no exemplo, 62%) indica que, mesmo que a maioria dos pacientes tenha iniciado o uso de ATM, o tratamento foi suspenso o quanto antes. Dessa forma, mais da metade do tempo (62%) que estiveram internados na unidade, estavam livres de antimicrobianos, refletindo a atuação consistente do PGA no uso criterioso desta classe de medicamentos.

5.1.4 Adesão às recomendações do PGA

Essa métrica faz parte do domínio medidas de processo e refere-se às sugestões de intervenções farmacoterapêuticas realizadas pelo time PGA e que foram aceitas pela equipe assistencial, sobretudo pelo prescritor. Ela se transforma em um indicador qualitativo, obtido a partir dos registros dos problemas identificados e das recomendações realizadas.

Uma vantagem é que a coleta de dados para medir a adesão às recomendações do PGA não depende necessariamente do suporte da DTI ¹⁶¹, mas se as opções de problemas e intervenções estiverem categorizadas e dispostas em um sistema eletrônico, isso facilita sobremaneira a eficiência do time PGA.

Essa métrica depende do desenvolvimento e maturidade dos PGA e ela permite aos programas a oportunidade de demonstrar sua eficácia e determinar áreas nas quais o engajamento ao PGA é baixo ¹⁶¹.

Racional da métrica

A adesão às recomendações do PGA é consequência das estratégias adotadas pelo time PGA. Como exemplo de estratégia, as auditorias retrospectiva ou prospectiva e *feedbacks*, principalmente pelo modelo de aperto de mãos (*handshake stewardship*), refletem diretamente no potencial de abordagens que serão feitas ao time assistencial.

Uma abordagem, entendida como uma intervenção, pressupõe que um problema (ou um potencial problema) com o uso de antimicrobianos foi identificado, a partir de informações baseadas em protocolos clínicos institucionais e evidência da literatura sobre a boa prática do uso de antimicrobianos.

Esse problema será categorizado, a intervenção será sugerida ao prescritor ou outro profissional, e a recomendação poderá ser aceita ou não. Um registro da aceitabilidade (adesão) será mensurado, conforme esquema abaixo (Figura 26).

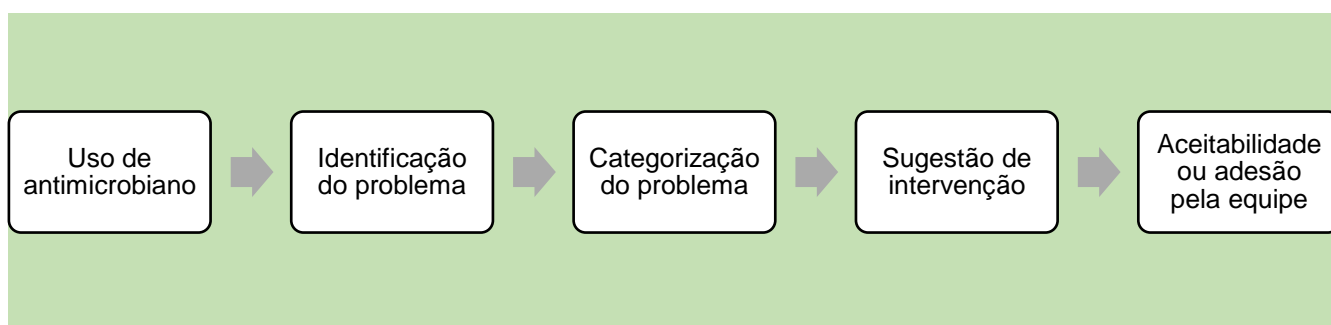


Figura 26 – Aplicação da PRAT na prática clínica do PGA

Fonte: Adaptado de Ricieri, M, et al., 2021.

As recomendações do PGA à equipe assistencial podem ser diversas, desde um ajuste de dose para otimização da antibioticoterapia até a suspensão do tratamento. Como sugestão de categorização das recomendações, indicamos a ferramenta PRAT (Anexo II)¹⁵⁰.

Os autores defendem que uma categorização padronizada com alta aceitação entre os profissionais do time PGA aumentaria o conhecimento sobre o processo e os resultados da antibioticoterapia¹⁵⁰. Essa ferramenta permite medir a atuação bem-sucedida do time PGA a partir da frequência de identificação e intervenções de problemas considerados mais complexos, como a classificação em Indicação, Efetividade e Segurança.

5.1.5 Taxa de reações adversas a antimicrobianos

A taxa de reações adversas (RA) a antimicrobianos corresponde ao domínio de resultados clínicos. Obter essa métrica é um resultado importante para a neonatologia/pediatria e o time PGA deve avaliar como está o perfil de segurança dos antimicrobianos.

É uma métrica que deve estar conectada com os serviços de farmacovigilância da instituição, por meio das notificações que são realizadas. Ela pode refletir a taxa de reações de todos as classes de antimicrobianos ou por classes específicas, por exemplo, carbapenêmicos. Essa escolha depende do perfil local de uso de antimicrobianos e da estratégia que se deseja adotar.

Fórmula de cálculo:

$$\text{Taxa de RA} = \frac{\text{Nº de pacientes que usaram antimicrobianos (ou classe específica)} \times 100}{\text{Nº de reações adversas identificadas}}$$

Sugere-se que as reações adversas identificadas sejam observadas se constam ou não bula do fabricante e na plataforma do VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>). Esta é uma plataforma vinculada à OMS que fornece acesso público às informações do VigiBase, o banco de dados global da OMS sobre potenciais efeitos colaterais de medicamentos.

Os efeitos colaterais – conhecidos tecnicamente como reações adversas a medicamentos e eventos adversos pós-vacinação – são relatados por centros

nacionais de farmacovigilância ou autoridades nacionais reguladoras de medicamentos que são membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos. (<https://www.vigiaccess.org/>)

5.2 OUTRAS MÉTRICAS

Uma outra forma de apresentar os indicadores é categorizando-os em indicadores de processo e de resultado. Na figura 27 elencamos outras métricas trazendo como destaque as microbiológicas que fazem interface com o PGA, como positividade de hemoculturas e contaminação na coleta de hemocultura e urocultura.

5.2.1 Positividade de hemocultura

A hemocultura é um dos principais exames realizados pelo setor de microbiologia, sendo considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea na neonatologia e pediatria. O sangue é um material normalmente estéril e, por isso, hemoculturas positivas geralmente têm alto valor preditivo positivo alto (VPP) para infecção ¹⁶⁶. Entretanto, diversos fatores podem influenciar a positividade dos exames microbiológicos, especialmente em populações nas quais o acesso e o volume de amostra são limitados, como ocorre em neonatologia e pediatria. Entre os aspectos pré-analíticos mais relevantes, destacam-se: a técnica de coleta empregada, o volume de sangue obtido, o número de amostras coletadas e as condições de transporte. Além disso, a tecnologia utilizada para a detecção dos agentes infecciosos e o método de processamento das hemoculturas positivas pelo laboratório de microbiologia também podem impactar significativamente os resultados¹⁶⁶. Dessa forma, frente à possibilidade tanto de resultados falso-positivos quanto falso-negativos, a interpretação da hemocultura pode se tornar desafiadora ¹⁶⁷.

Para revisar o procedimento técnico recomendado para obtenção de amostras de sangue para hemocultura em neonatologia e pediatria e os critérios estabelecidos para o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea, consulte o anexo I deste documento ²⁵.

Não existem recomendações específicas sobre taxa de positividade de hemoculturas para neonatologia e pediatria, porém, sabe-se que a positividade pode

variar conforme o cenário estudado e que autores relatam taxas entre 5% a 23,8% na população pediátrica ^{168, 169,170, 171}.

Fórmula do indicador

$$\text{Taxa de positividade} = \frac{\text{Total de frascos positivos (incluindo contaminação)} \times 100}{\text{Total de frascos coletados no período}}$$

Interpretação do indicador

A taxa de positividade vai ser elevada se houver um número alto de hemoculturas contaminadas. Portanto, além de investir em treinamento da equipe sobre o procedimento de coleta, também é possível calcular a positividade “real” ¹⁷², segundo fórmula abaixo:

$$\text{Taxa de positividade real de hemoculturas} = \% \text{ de positividade} - \% \text{ de contaminação}$$

Vale ressaltar que, para que a taxa de positividade real seja fidedigna à realidade institucional, é importante que a microbiologia tenha o respaldo da equipe clínica na segregação dos casos positivos reais daqueles identificados como contaminação.

Esse trabalho multiprofissional propicia um maior entendimento sobre os dados locais impactando na tomada de decisões futuras. Afinal, frente a um cenário de positividade real elevada, é possível que haja um excesso de coletas de amostras de pacientes positivos ou, talvez, seja necessário intensificar as medidas de controle de infecção na instituição.

Em um cenário de positividade real baixa, pode ser que haja um excesso de coletas de hemocultura sem indicação clínica, falhas pré-analíticas, envolvendo, por exemplo, frascos de hemocultura contendo um volume insuficiente de amostra ou acondicionados e transportados de maneira inadequados ou, ainda, falhas técnicas quanto ao sistema laboratorial de detecção de positividade¹⁷⁵.

5.2.2 Contaminação de exames microbiológicos

Monitorar as taxas de contaminação contribui para a identificação de prováveis falhas pré-analíticas e oportuniza medidas corretivas por meio de educação continuada^{166, 174}.

A Sociedade Americana de Microbiologia (ASM) e as diretrizes aprovadas pelo CLCI (do inglês, *Clinical Laboratory Standard Institute*) recomendaram que uma taxa global de contaminação da hemocultura não exceda 3%¹⁷⁵. Entretanto, considerando que esses valores podem variar conforme o cenário estudado por inúmeros fatores, a taxa de contaminação em hemoculturas na população neonatal, por exemplo, é descrita como sendo entre 2,6% a 18%. As taxas mais elevadas de contaminação em neonatos são atribuídas à dificuldade de coleta das amostras.

Ao monitorar as taxas de contaminação na instituição, é possível conhecer os principais microrganismos contaminantes e a principal via de contaminação, ou até mesmo se há, em alguma unidade específica, maior deficiência no procedimento de coleta. Todas estas informações contribuem indiretamente na tomada de decisões clínicas. Além disso, comunicar regularmente a taxa de contaminação às lideranças institucionais pode ajudar a garantir um amplo envolvimento da equipe clínica para a tomada de medidas para mitigar o problema.

Fórmula do indicador

$$\text{Taxa de contaminação de culturas} = \frac{\text{Total hemoculturas/uroculturas contaminadas}}{\text{Total de hemoculturas ou uroculturas solicitadas no período}} \times 100$$

No caso da urocultura, não apenas a população de estudo interfere nos índices de contaminação, mas também os diferentes métodos de coleta. Embora as taxas de contaminação deste exame variem muito na literatura pediátrica, é evidente a descrição de melhoria do indicador após intervenção corretiva, com treinamentos sobre a fase pré-analítica (coleta)^{174, 176}.

5.2.3 Taxa de infecções por bactérias multirresistentes (MDR)

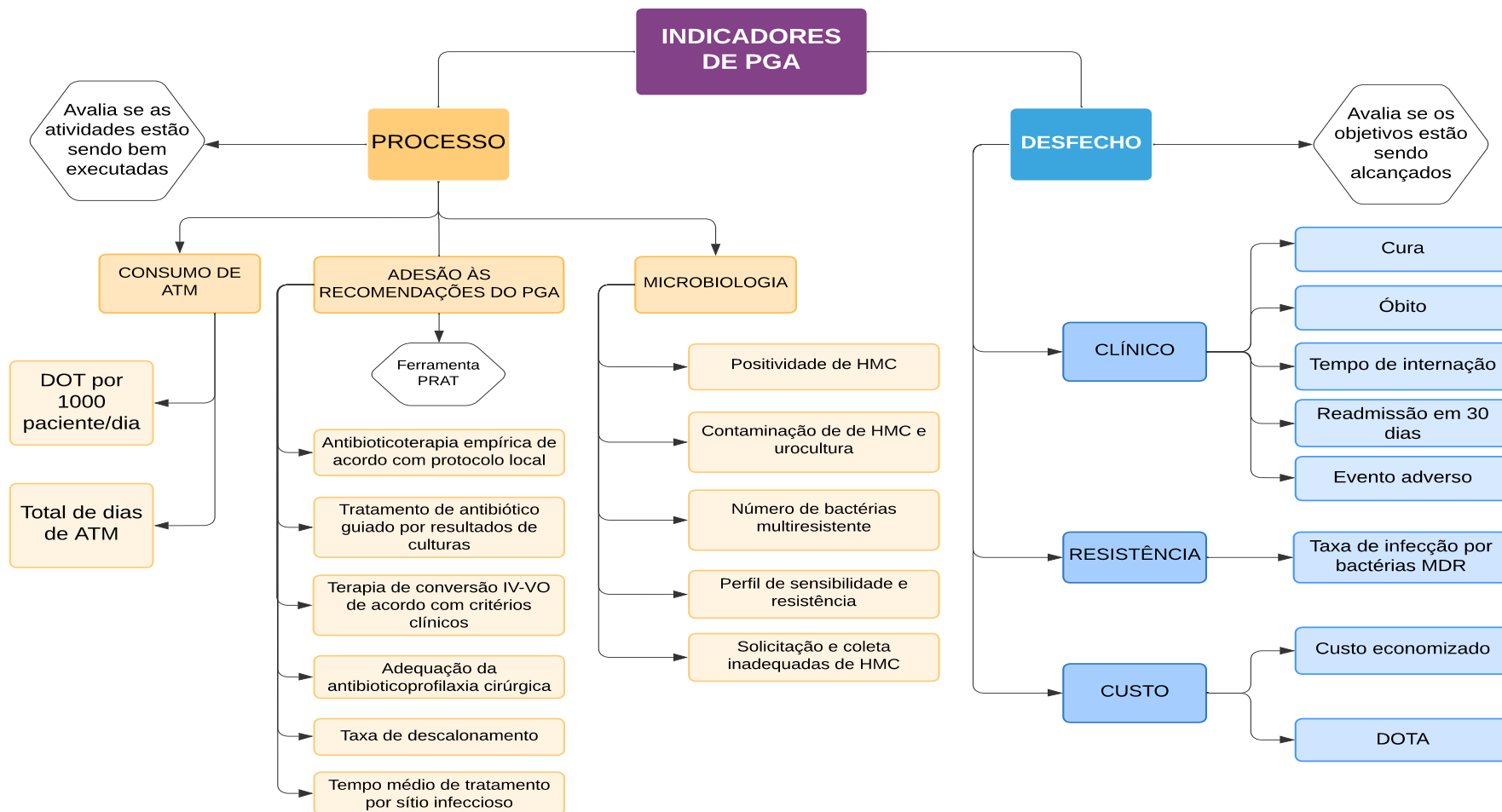
A vigilância dos dados locais acerca das espécies microbianas mais frequentes como causadoras de infecção na instituição e seus respectivos perfis de sensibilidade aos antimicrobianos são fundamentais para o direcionamento das terapias empíricas e elaboração dos protocolos de tratamento. Porém, após a implantação do PGA, espera-se que estes dados sejam impactados positivamente (diminua progressivamente) e, por isso, seu acompanhamento também funciona como um indicador para manutenção das estratégias do programa e de resultados¹⁷⁷.

A equipe clínica junto com o microbiologista clínico deve definir as unidades nas quais os dados serão monitorados, os tipos de microrganismos e fenótipos de resistência, e o tipo de amostra (sítio de isolamento). O desenho desses indicadores depende da epidemiologia local, entretanto a literatura direciona que, no cenário de neonatologia e pediatria, os maiores desafios vinculam-se à: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), Enterobacterales resistentes às cefalosporinas de terceira e quarta gerações (produtoras de ESBL) e a emergência de Enterobacterales *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* complex resistentes aos carbapenêmicos (produtores de carbapenemase). A coprodução de carbapenemase também é um problema emergente descrito no Brasil ^{178, 179}.

Fórmula do indicador

Taxa de infecções = N° de infecções por determinada bactéria MDR x 1000 pacientes/dia

Painel de Indicadores de PGA em Neonatologia e Pediatria



Legenda: ATM: antimicrobiano; PRAT: problema relacionado a terapêutica antimicrobiana; DOT: dias de terapia; IV: intravenoso; VO: via oral; HMC: hemocultura; MDR: multidroga resistente; DOTA: days of therapy avoidance

Figura 27. Resumo de métricas aplicáveis ao PGA em neonatologia e pediatria

Diretriz Nacional para Implantação de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos
em Serviços de Neonatologia e Pediatria
2025

**ANEXO I - ORIENTAÇÕES SOBRE OS PRINCIPAIS TESTES LABORATORIAIS NAS ETAPAS
PRÉ-ANALÍTICA E INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS**

Quadro 1 - Orientações para Coleta de Amostras Estéreis em Neonatologia

TESTE LABORATORIAL	HEMOCULTURA	EXAME QUIMIOCITOLÓGICO E CULTURA DE LÍQUOR (LCR)	UROCULTURA
PRINCIPAIS PONTOS PRÉ-ANALÍTICOS	<p># Coletar antes do início da antibioticoterapia. Na impossibilidade, ou em caso de cultura de controle, coletar antes do início da próxima dose (vale).</p> <p># Coletar duas amostras, preferencialmente, por punção periférica de sítios distintos. Caso o paciente tenha acesso vascular central, este poderá ser utilizado para obtenção de uma das amostras.</p> <p># Utilizar frascos pediátricos de hemocultura.</p> <p># Volume mínimo por amostra: 1,0 mL. A sensibilidade do resultado se correlaciona com o volume de sangue coletado. Em caráter de exceção, se a coleta for abaixo de 1 ml, é importante registrar a informação do volume colhido para interpretação do resultado.</p> <p># Utilizar técnica de coleta asséptica. Antisséptico sugerido: solução alcoólica de clorexidina (0,5%).</p> <p># Enviar amostra(s) imediatamente ao laboratório e em temperatura ambiente (nunca refrigerar).</p>	<p># Coletar antes do início da antibioticoterapia. Na impossibilidade, ou em caso de cultura de controle, coletar antes do início da próxima dose (vale).</p> <p># O procedimento deve ser realizado por equipe médica especializada.</p> <p># Utilizar técnica de coleta asséptica. Antisséptico sugerido: solução alcoólica de clorexidina (0,5%).</p> <p># Armazenar em frasco estéril.</p> <p># Enviar imediatamente ao laboratório e em temperatura ambiente (nunca refrigerar).</p>	<p># Coletar antes do início da antibioticoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Coleta por punção supra púbica (padrão ouro). Antisséptico sugerido: solução alcoólica de clorexidina (0,5%). A coleta por cateterismo vesical de alívio pode ser utilizada na impossibilidade da punção supra púbica. Usar solução clorexidina aquosa 1%. <p># Enviar o material o mais breve possível. Se ≥ 2 horas, refrigerar a amostra em caixa de isopor (por até 24 horas).</p> <p># Não é recomendado o uso de saco coletor para urocultura no manejo de quadro clínico de sepse neonatal. No caso de urocultura positiva coletada por saco coletor, este resultado deve ser confirmado por cateterismo vesical de alívio ou coleta supra púbica.</p> <p># Urocultura positiva proveniente de amostra de cateter vesical de demora é utilizada apenas como critério para a troca do cateter. Sugere-se nova coleta de urocultura após 24 horas por cateterismo vesical de alívio ou coleta supra púbica.</p>

<p>INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS</p>	<p>Sugestivo de infecção:</p> <p># Hemocultura positiva por microrganismo não contaminante da pele, em uma ou mais amostras.</p> <p># Crescimento de contaminantes comuns da pele (<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa, <i>Streptococcus</i> do grupo viridans, <i>Aerococcus</i> spp., <i>Micrococcus</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp. e etc) em duas ou mais amostras (coletadas com técnica asséptica e de acessos vasculares distintos) *, em até 48 horas.</p> <p>Sugestivo de contaminação:</p> <p># Crescimento de microrganismos contaminantes comuns da pele em uma única amostra após 48 horas.</p> <p># Crescimento bacteriano somente na amostra colhida de cateter central, com resultado negativo na amostra colhida de sangue periférico, sugere colonização do cateter.</p>	<p>Sugestivo de infecção:</p> <p># Cultura positiva para microrganismo patogênico.</p> <p>Sugestivo de contaminação:</p> <p># No caso de microrganismos contaminantes comuns da pele, valorizar a evolução clínica do paciente e as alterações quimiocitológicas do LCR.</p> <p>Neste caso, pode ser considerado agente da infecção se for o mesmo microrganismo isolado em hemocultura.</p>	<p>Sugestivo de infecção:</p> <p># Cultura supra púbica: Valorizar qualquer crescimento de não mais de 2 espécies de microrganismos.</p> <p># Cateter vesical de alívio:</p> <p>Urocultura positiva (maior ou igual a 10⁵ UFC/mL) com não mais que 2 espécies de microrganismos.</p> <p>Sugestivo de contaminação:</p> <p>Crescimento de >= 3 microrganismos.</p>
--	---	--	---

*Nota 1: O critério de 2 horas no tempo diferencial de positividade entre hemoculturas pareadas (cateter e periférico) é validada na população adulta, porém também aplicado no manejo de pacientes em UTI neonatal e pediátrica.

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2013.

Quadro 2 - Orientações para Coleta de Amostras Estéreis em Pediatria

TESTE LABORATORIAL	HEMOCULTURA	PARCIAL DE URINA E CULTURA	CULTURA GERAL E PESQUISA DE VÍRUS (HISTOPATOLOGIA QUANDO APLICÁVEL)
PRINCIPAIS PONTOS PRÉ-ANALÍTICOS	<p># Coletar antes do início da antibioticoterapia. Na impossibilidade ou em caso de cultura de controle, coletar antes do início da próxima dose (vale).</p> <p># Pelo menos duas amostras de acessos vasculares distintos.</p> <p># Tipo de frasco de hemocultura: Até 12,9 Kg (volemia entre 200 - 800 mL): 1 amostra = 1 frasco pediátrico (aeróbio) ≥ 13 Kg (volemia > 800 mL): 1 amostra = 1 frasco aeróbico + 1 frasco anaeróbio</p> <p># Volume por amostra: 1 - 12,9Kg: 2-4 mL/amostra (frasco pediátrico) a depender da volemia. ≥ 13Kg – 36 Kg: 10 mL/amostra (frasco aeróbio + frasco anaeróbio – 5 mL/cada) > 36 Kg: 20 mL/amostra (frasco aeróbio + frasco anaeróbio – 10 mL/cada)</p> <p># Utilizar técnica de coleta asséptica. Antisséptico sugerido: solução alcoólica de clorexidina (0,5%) ou outro produto orientado pelo laboratório local/CPC IRAS.</p>	<p># Idealmente, coletar antes do início da antibioticoterapia.</p> <p>Crianças sem o controle da micção: # Coleta por punção supra púbica (padrão ouro) ou jato médio. Antisséptico sugerido: solução alcoólica de clorexidina (0,5%). # A coleta por cateterismo vesical de alívio pode ser utilizada na impossibilidade da punção supra púbica # Amostras colhidas por saco coletor (não recomendada), mas caso seja utilizada, têm valor somente quando o resultado é negativo.</p> <p>Crianças com o controle da micção: # Coleta de urina jato médio em frasco estéril, após higienização. # Considerar a possibilidade de coleta por punção supra-púbica ou cateterismo vesical de alívio.</p> <p># Enviar o material o mais breve possível. Se ≥ 2 horas refrigerar a amostra em caixa de isopor (por até 24 horas).</p>	<p># Escarro expectorado # Escarro induzido # Secreção traqueal # Lavado ou escovado brônquio-alveolar * # Biópsia* * materiais com melhor valor preditivo de isolamento do agente patogênico.</p>

	# Enviar imediatamente ao laboratório em temperatura ambiente (nunca refrigerar).		
INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	<p>Sugestivo de infecção:</p> <p># Hemocultura positiva por microrganismo não contaminantes da pele, em uma ou mais amostras.</p> <p># Crescimento de contaminantes comuns da pele (<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa, <i>Streptococcus</i> do grupo viridans, <i>Aerococcus</i> spp., <i>Micrococcus</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp. etc.) em duas ou mais amostras (coletadas com técnica asséptica e de acessos vasculares distintos), nas primeiras 48 horas.</p> <p>Sugestivo de contaminação:</p> <p># O crescimento de microrganismos contaminantes comuns da pele em uma única amostra após 48 horas sugere contaminação de coleta.</p> <p># O crescimento bacteriano somente na amostra colhida de cateter central, com resultado negativo na amostra colhida de sangue periférico, sugere colonização do cateter.</p>	<p>Sugestivo de infecção:</p> <p># Cultura supra púbica: Valorizar qualquer crescimento de não mais de 2 espécies de microrganismos.</p> <p># Cateterismo vesical de alívio e urina jato médio: Urocultura positiva (maior ou igual a 10⁵ UFC/mL) com não mais que 2 espécies de microrganismos.</p> <p># Em alguns casos, contagens de colônias <105 UFC/mL com isolamento de um único microrganismo, pode ser relacionado à infecção.</p> <p>Sugestivo de contaminação:</p> <p># Crescimento de >= 3 microrganismos.</p>	<p># Isolamento/detecção de vírus ou antígeno viral nas secreções respiratórias.</p> <p># Isolamento de patógeno obtido por meio de lavagem ou escovação brônquio-alveolar ou biópsia</p> <p># Histopatologia evidenciando pneumonia.</p> <p>Os resultados de cultura de escarro e de secreção traqueal não devem ser usados como critérios diagnósticos de pneumonia; entretanto, o resultado negativo, contribui na exclusão do diagnóstico de pneumonia bacteriana (valor preditivo negativo).</p>

* Nota 1: O critério de 2 horas no tempo diferencial de positividade entre hemoculturas pareadas (cateter e periférico) é validada na população adulta, porém também aplicado no manejo de pacientes em UTI neonatal e pediátrica.

** Nota 2: Urocultura com *Candida* spp. provenientes de amostra de cateter vesical de demora é utilizada apenas como critério para a troca do cateter. Sugere-se nova coleta de urocultura após 24 horas. Caso o isolamento de *Candida* spp. seja mantido, deve-se relatar, pois poderá haver necessidade de instituir terapia específica.

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2013.

ANEXO II - Ações do enfermeiro no PGA

Ação	Informações
1. Implementar medidas de precauções e isolamento	<p>Independente da figura do enfermeiro de CCIH, as práticas da enfermagem assistencial devem estar rotineiramente concentradas na prevenção de infecções. Portanto, os enfermeiros podem iniciar medidas de precauções e isolamento para pacientes suspeitos de possuir uma bactéria multirresistente ou uma doença infectocontagiosa, seja na admissão ou durante a internação. Culturas de vigilância podem ser coletadas conforme rotina da instituição.</p> <p>Visando a prevenção de transmissão cruzada é essencial a realização e orientação para higienização das mãos, precauções padrão e especiais, quando indicadas, conforme protocolos institucionais.</p>
2. Documentar o uso de antimicrobianos e discutir alergias	<p>O histórico de alergia ou resposta adversa anterior a qualquer antimicrobiano deve ser questionado, mesmo que seja de classe diferente ao que está prescrito, pelo risco de reatividade cruzada. Ainda que em ambiente pediátrico alergias a medicamentos como penicilina sejam raras, as informações relatadas pelos pais ou familiares devem ser documentadas pelo enfermeiro, questionando-se sobre sinais e sintomas, buscando esclarecer fatores associados a verdadeiras reações alérgicas e a intolerância medicamentosa.</p> <p>Dados da literatura sugerem que a maioria das alergias documentadas aos beta-lactâmicos não são do tipo hipersensibilidade e que a documentação imprecisa das alergias aos antibióticos leva ao uso desnecessário de alternativas de amplo espectro, ao aumento da utilização de recursos de saúde e a mais eventos adversos associados aos antibióticos ^{180,181}.</p>

	<p>A anamnese deve incluir ainda o uso atual de medicamentos, considerando em alguns casos a necessidade de reconciliação do antimicrobiano prescrito, visando a identificação de eventos adversos que podem apresentar manifestação clínica de sepse, contribuindo para o diagnóstico diferencial. A partir desta investigação, os enfermeiros podem conversar com os médicos prescritores e mitigar consequências indesejadas, antes da administração de qualquer antimicrobiano ^{181, 182}.</p>
3. Abordar o prescritor	<p>Sempre quando a equipe de enfermagem identificar qualquer sinal de alerta ou evidência de deterioração clínica no paciente o médico deve ser comunicado imediatamente. Assim como situações que envolvam um possível erro de prescrição, por exemplo dose ou via, é preciso que o médico seja alertado e os erros sejam corrigidos antes da administração do medicamento. Ao se considerar que a prescrição inadequada pode ocorrer, especialmente no cenário neonatal e pediátrico, questionar a adequação dos medicamentos prescritos, incluindo antibióticos, está no âmbito da prática do enfermeiro.</p> <p>É importante considerar que para o cuidado seguro, não deve haver hierarquia entre a equipe multiprofissional. Todos os profissionais podem dar a sua opinião, sendo relevante a interação interprofissional durante a assistência. Um ambiente cultural que enfatiza a hierarquia cria conflito entre pares e dificulta a comunicação eficaz e construtiva dentro da instituição¹⁸³. Essa hierarquia ocorre em muitos casos, porque os médicos consideram os enfermeiros como atores no processo de tratamento, em vez de cooperadores com quem eles precisam se comunicar sobre o status dos pacientes e os planos de tratamento^{184, 40}. Para que o PGA seja mais eficaz, as barreiras de comunicação e da interdisciplinaridade devem ser identificadas e abordadas ¹⁸⁵.</p>

	<p>Neste contexto, é importante salientar a boa comunicação entre a equipe médica e de enfermagem. A opinião de quem está na linha de frente deve ser reconhecida, e o enfermeiro deve saber se posicionar.</p> <p>Ter habilidade para se comunicar é essencial para a construção da relação entre enfermeiro e médico, com vínculo, empoderamento e participação ativa no processo de cuidado. Um estudo mostrou que, à medida que o nível de comunicação entre médicos e enfermeiros aumentava, a mortalidade do paciente e as taxas de erros de medicação diminuía¹⁸⁶.</p>
4. Coletar amostras biológicas	<p>Os enfermeiros devem garantir que as culturas microbiológicas sejam coletadas antes da administração da primeira dose de antibióticos, sempre que possível, para identificar o agente etiológico e permitir testes de sensibilidade antimicrobiana. Procedimentos de cultura adequados otimizam o tratamento com antibioticoterapia direcionada indicada e contribuem com a vigilância da resistência aos antimicrobianos³⁹. As boas práticas de coleta de culturas podem ser encontradas no Manual de Microbiologia da Anvisa, disponível no link: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/manuais/manuais-de-microbiologia-clinica</p> <p>Acompanhar os resultados dos exames coletados e comunicá-los ao prescritor, mesmo os dados parciais informados pelo laboratório também são ações inerentes ao enfermeiro no contexto do PGA.</p>
5. Planejar e promover cuidados com dispositivos intravenosos	<p>A terapia intravenosa é um dos procedimentos mais realizados nas crianças e recém-nascidos internados. Fazer um planejamento do acesso venoso com base na condição clínica do paciente</p>

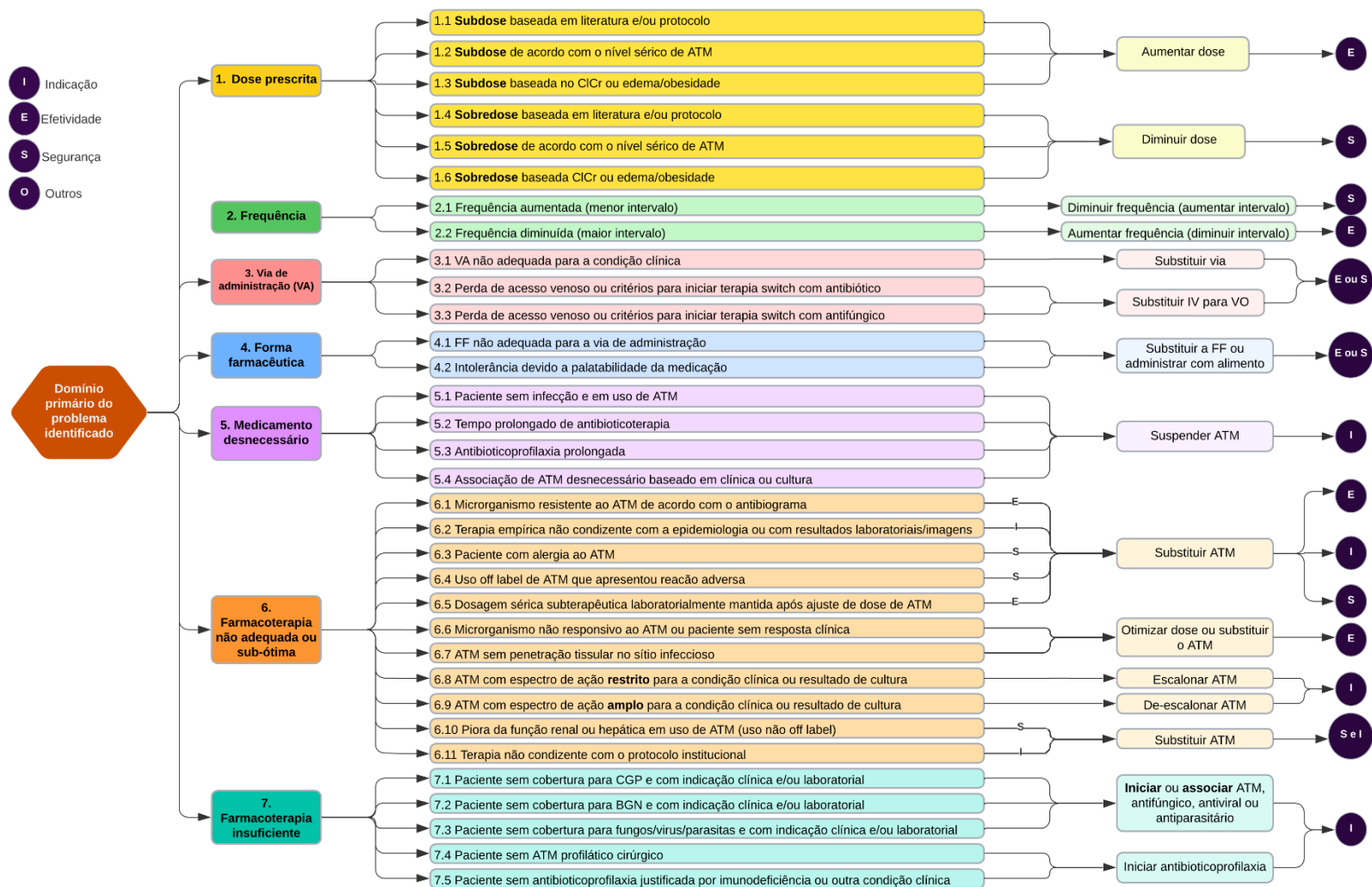
	<p>contribui para melhorar a prática da terapia intravenosa e prevenir eventos adversos, inclusive infecciosos. A interação entre a equipe médica e de enfermagem é fundamental para a melhor escolha do acesso venoso.</p> <p>No PGA, o planejamento do acesso venoso propõe que os enfermeiros iniciem uma conversa com os prescritores 48 horas após o início de um antibiótico, para reavaliar o plano de cuidados, incluindo a duração da terapia prevista e se os antibióticos poderiam ser reduzidos de um espectro amplo para um mais estreito³⁹. Além do planejamento, ações de prevenção e cuidados na inserção e manutenção do cateter, monitoramento do sítio e remoção precoce, estão entre as ações de enfermagem que reduzem significativamente o risco de infecção de corrente sanguínea e, conseqüentemente, o uso de antibióticos.</p>
6. Preparar e administrar antimicrobianos	<p>O enfermeiro deve utilizar e orientar sua equipe quanto ao uso da técnica asséptica no preparo e administração de medicamentos. O preparo adequado do antimicrobiano inclui evitar sua contaminação, exposição e dispersão no ambiente.</p> <p>O enfermeiro também é responsável pelo aprazamento das medicações. Administrar o antimicrobiano na “dose certa” e no “momento certo” é essencial para a sua eficácia terapêutica. Isto garante que sua concentração seja suficiente para destruir ou suprimir o crescimento bacteriano e maximiza o tempo que a concentração plasmática permanece acima da concentração inibitória mínima ¹⁸⁷. De modo geral, deve-se garantir o início do antibiótico, preferencialmente após a coleta de culturas, porém imediatamente à suspeita ou diagnóstico de infecção.</p>

	<p>A equipe de enfermagem deve ter a padronização dos diluentes e diluição para cada antibiótico padronizado, de forma clara, desenvolvida em parceria com a equipe de farmacêuticos da instituição.</p>
7. Monitorar os pacientes	<p>O controle de sinais vitais e outros parâmetros relacionados à assistência à criança e ao recém-nascido é uma atividade essencial da enfermagem. O uso de escalas pode auxiliar na identificação de sinais de alerta e deterioração clínica, norteando as condutas de enfermagem e garantindo uma assistência rápida.</p> <p>Como exemplo de escala, pode-se citar a <i>Brighton Paediatric Early Warning Score</i> (BPEWS-Br), traduzida e adaptada para aplicação em crianças brasileiras hospitalizadas, de zero a 10 anos. O instrumento avalia três componentes: neurológico, cardiovascular e respiratório; e tem sido descrito na literatura como uma ferramenta válida e confiável que auxilia o enfermeiro no monitoramento e tomada de decisão ^{188, 189}.</p>
8. Sinalizar a possível transição imediata de antibióticos intravenosos para orais	<p>Os enfermeiros podem utilizar o seu conhecimento clínico para conversar com o médico e o farmacêutico quando um antibiótico intravenoso puder ser adequadamente alterado para a via oral. O enfermeiro tem papel central na avaliação da rede venosa do paciente, assim como na avaliação da tolerância de pacientes pediátricos à solução oral, de modo a evitar perdas que possam reduzir o efeito da terapia ou mesmo o abandono do tratamento antimicrobiano antes do período determinado. Dentre as vantagens da terapia oral podem ser listadas a redução do risco de infecção, do tempo de internação, dos custos com a saúde e da carga de trabalho da enfermagem. Novamente, o conforto para a criança e familiares, bem como a adesão ao tratamento deve ser avaliado para esta população ^{90, 39}.</p>

<p>9. Educar o paciente e/ou cuidador familiar</p>	<p>Os enfermeiros são agentes multiplicadores e educadores em saúde. Na pediatria, as orientações devem ser adequadas à idade da criança e ao contexto familiar e envolve cuidados com dispositivos invasivos, coleta adequada de culturas e o efeito delas no tratamento, alimentação e administração de medicamentos. O desenvolvimento de materiais educativos pode ser útil tanto no ambiente hospitalar quanto na atenção primária à saúde e podem abranger temas como higienização das mãos, administração de antibióticos e programas de imunização ¹⁹¹. Uma vez orientados, os próprios pacientes/familiares podem sinalizar para o cumprimento das boas práticas de assistência à saúde, refletindo o engajamento necessário para a segurança do paciente e prevenção de infecção.</p> <p>O documento emitido pela ANA/CDC White paper fornece maior detalhamento das intervenções de enfermagem que cumprem com este objetivo, e pode ser consultado pelo link: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/ana-cdc-whitepaper.pdf</p>
--	--

ANEXO II - FERRAMENTA PRAT

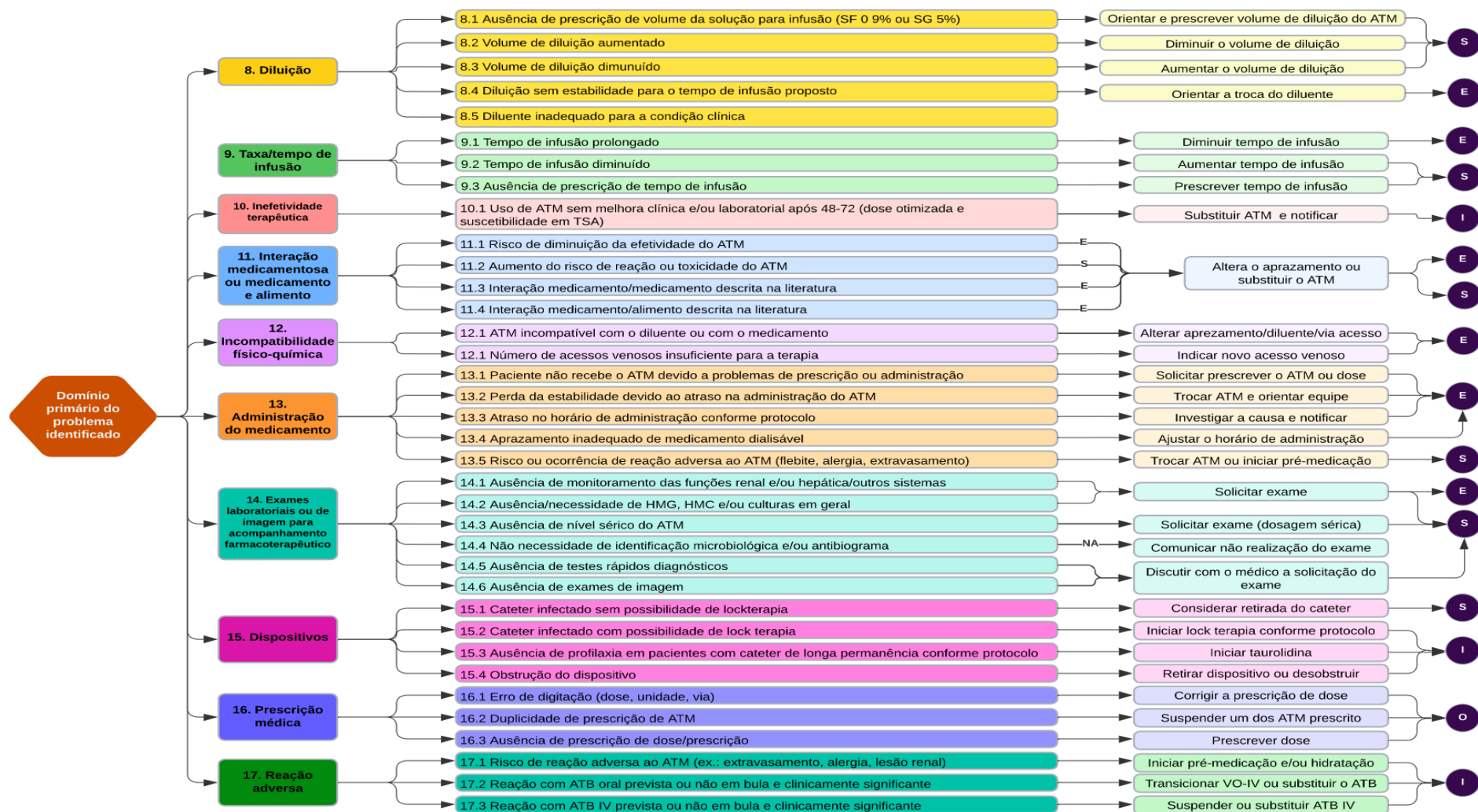
Classificação de Problemas Relacionados a Terapia Antimicrobiana - PRAT



Ricieri MC et al. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2021. Doi: 10.4322/2179-443X.07351

ANEXO II - FERRAMENTA PRAT (Continuação)

Classificação de Problemas Relacionados a Terapia Antimicrobiana - PRAT



Ricieri MC et al. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2021. Doi: 10.4322/2179-443X.07351

Diretriz Nacional para Implantação de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos
em Serviços de Neonatologia e Pediatria
2025

REFERÊNCIAS

1. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629–55.
2. World Health Organization (WHO) 9. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
3. Nações Unidas. Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. 2016.
4. ANVISA 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência aos Antimicrobianos nos Serviços de Saúde (2023 – 2027). Brasília: Anvisa, 15 dez. 2023. Brasília; 2023 Dec.
5. ANVISA 2. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Revisão 2023. Brasília: Anvisa, 13 jun. 2023. Brasília; 2023 Jun.
6. Wehrenberg K, Mitchell M, Zembles T, Yan K, Zhang L, Thompson N. Antibiotic treatment duration for culture-negative sepsis in the pediatric intensive care unit. *Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology*. 2023 Dec 22;3(1).
7. J Frederik Frøen, Joy E Lawn, Alexander E P Heazell, Vicki Flenady, Luc de Bernis, Mary V Kinney, et al. Pelo fim da natimortalidade evitável [Internet]. 2016. Available from: www.thelancet.com.
8. Okomo U, Akpalu ENK, Le Doare K, Roca A, Cousens S, Jarde A, et al. Aetiology of invasive bacterial infection and antimicrobial resistance in neonates in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis in line with the STROBE-NI reporting guidelines. *Lancet Infect Dis*. 2019 Nov 1;19(11):1219–34.
9. Flannery DD, Horbar JD. Metrics of neonatal antibiotic use. *Semin Perinatol*. 2020 Dec 1;44(8).
10. Declaration WSPID. Declaração da Sociedade Mundial de Doenças Infecciosas Pediátricas (WSPID), na 10ª conferência da declaração de combate à resistência aos antimicrobianos. 2017;
11. World Health Organization (WHO) 3. Antimicrobial Stewardship Programmes in Health-care Facilities in Low-and Middle-income Countries: a WHO practical toolkit. 2019. 2019.
12. World Health Organization (WHO) 1. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. 2019.
13. Apisarnthanarak A, Kwa ALH, Chiu CH, Kumar S, Thu LTA, Tan BH, et al. Antimicrobial stewardship for acute-care hospitals: An Asian perspective. Vol. 39, *Infection Control and Hospital Epidemiology*. Cambridge University Press; 2018. p. 1237–45.

14. ANVISA 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. 2023 Jun.
15. World Health Organization (WHO) 6. The WHO A Wa WaRe Re ((Access Access, Watch Watch, Reserve Reserve)) antibiotic book antibiotic book. 2022.
16. DIAS MAP. Administração de materiais: uma abordagem logística. 4th ed. Atlas, editor. São Paulo : 1993; 1993.
17. Dias MAP. Administração de materiais : uma abordagem logística. Editora Atlas S.A.; 2010.
18. Claeys KC, Morgan DJ, Johnson MD. The importance of pharmacist engagement in diagnostic stewardship. Vol. 4, Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology. Cambridge University Press; 2024.
19. Sapozhnikov J, Huang A, Revolinski S, Ledebor NA, Buchan BW. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program Pharmacist during Microbiology Rounds. Am J Clin Pathol. 2021 Mar 1;155(3):455–60.
20. Kim J, Craft DW, Katzman M. Building an antimicrobial stewardship program: Cooperative roles for pharmacists, infectious diseases specialists, and clinical microbiologists. Lab Med. 2015 Aug 1;46(3):e65–71.
21. Magsarili HK, Girotto JE, Bennett NJ, Nicolau DP. Making a case for pediatric antimicrobial stewardship programs. Pharmacotherapy. 2015 Nov 1;35(11):1026–36.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs:2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>.
23. World Health Organization (WHO) 2. Diagnostic stewardship A guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites. 2016.
24. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: The role of diagnostic and antimicrobial stewardship. J Clin Microbiol. 2017 Mar 1;55(3):715–23.
25. ANVISA 4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). MICROBIOLOGIA CLÍNICA PARA O CONTROLE DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Módulo 4: Procedimentos Laboratoriais: da Requisição do Exame à Análise Microbiológica e Laudo Final. In 2013.
26. Wertheim HFL, Huong VTL, Kuijper EJ. Clinical microbiology laboratories in low-resource settings, it is not only about equipment and reagents, but also good governance for sustainability. Vol. 27, Clinical Microbiology and Infection. 2021.
27. Cardoso SR A, AL S, LM DA, EM M. Insights on antimicrobial stewardship in the microbiology laboratory: a review. J Microbiol Exp. 2019 Jan 22;7(1).

28. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial stewardship: How the microbiology laboratory can right the ship. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan 1;30(1):381–407.
29. Hueth KD, Prinzi AM, Timbrook TT. Diagnostic Stewardship as a Team Sport: Interdisciplinary Perspectives on Improved Implementation of Interventions and Effect Measurement. Vol. 11, *Antibiotics*. 2022.
30. Doern DChris, Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Pediatric Clinical Microbiology: It's the Little Things. Vol. 54, *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology; 2016. p. 1434–41.
31. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Prevention of healthcare-associated infections in neonatology. Pan American Health Organization; 2018. 112 p.
32. ANVISA 9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Pediatric. Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar*. Ministério da Saúde. 2006.
33. American Nurses Association (ANA). Redefining the Antibiotic Stewardship Team: Recommendations from the American Nurses Association/Centers for Disease Control and Prevention Workgroup on the Role of Registered Nurses in Hospital Antibiotic Stewardship Practices [Internet]. 2017. Available from: www.nursingworld.org.
34. Hamidi M, Blatz MA. A National Survey of Neonatal Nurses' Knowledge, Beliefs, and Practices of Antibiotic Stewardship. *Advances in Neonatal Care*. 2023 Feb 1;23(1):E22–8.
35. Danielis M, Regano D, Castaldo A, Mongardi M, Buttiron Webber T. What are the nursing competencies related to antimicrobial stewardship and how they have been assessed? Results from an integrative rapid review. Vol. 11, *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. BioMed Central Ltd; 2022.
36. Olans RN, Olans RD, Demaria A. The Critical Role of the Staff Nurse in Antimicrobial Stewardship - Unrecognized, but Already There. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Jan 1;62(1):84–9.
37. COFEN. RESOLUÇÃO COFEN Nº 736 DE 17 DE JANEIRO DE 2024COFEN, 2024. 2024;
38. Monsees E, Popejoy L, Jackson MA, Lee B, Goldman J. Integrating staff nurses in antibiotic stewardship: Opportunities and barriers. *Am J Infect Control*. 2018 Jul 1;46(7):737–42.
39. Carter EJ, Greendyke WG, Furuya EY, Srinivasan A, Shelley AN, Bothra A, et al. Exploring the nurses' role in antibiotic stewardship: A multisite qualitative study of nurses and infection preventionists. *Am J Infect Control*. 2018 May 1;46(5):492–7.
40. Hassan N, Ali Alomari AM, Kunjavara J, Singh K, Joy G V., Mannethodi K, et al. Are Nurses Aware of Their Contribution to the Antibiotic Stewardship Programme? A Mixed-Method Study from Qatar. *Healthcare (Switzerland)*. 2024 Aug 1;12(15).

41. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Vol. 62, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2016. p. e51–77.
42. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. 2006.
43. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control*. 2006 Jun;34(5 SUPPL.).
44. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. Vol. 25, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2019. p. 20–5.
45. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, Sarahtonkin-Crine, Gorton C, Paul J, et al. The antibiotic course has had its day. Vol. 358, *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group; 2017.
46. Cotton MF, Sharland M. Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control in Low- and Middle-income Countries: Current Status and Best Practices. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022 Mar 1;41(3):S1–2.
47. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: Application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. Vol. 43, *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V.; 2014. p. 223–30.
48. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 22nd ed. American Pharmacists Association, editor. 2015; 2015.
49. Gijssen M, Vlasselaers D, Spriet I, Allegaert K. Pharmacokinetics of antibiotics in pediatric intensive care: Fostering variability to attain precision medicine. Vol. 10, *Antibiotics*. MDPI; 2021.
50. Charani E, Gharbi M, Hickson M, Othman S, Alfituri A, Frost G, et al. Lack of weight recording in patients being administered narrow therapeutic index antibiotics: A prospective cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015 Apr 2;5(4).
51. Johnson JK, Laughon MM. Antimicrobial Agent Dosing in Infants. Vol. 38, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2016. p. 1948–60.
52. Charani E, Gharbi M, Hickson M, Othman S, Alfituri A, Frost G, et al. Lack of weight recording in patients being administered narrow therapeutic index antibiotics: A prospective cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015 Apr 2;5(4).
53. Wagner J, Abdel-Rahman SM. Pediatric pharmacokinetics. *Pediatr Rev*. 2013 Jun;34(6):258–69.

54. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(3):629–37.
55. Coulthard MG. Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies. Vol. 11, *Early Human Development*. 1985.
56. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571–90.
57. Coulthard MG. Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies. Vol. 11, *Early Human Development*. 1985.
58. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571–90.
59. Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG. Dosing antibiotics in neonates: Review of the pharmacokinetic data. Vol. 12, *Future Microbiology*. Future Medicine Ltd.; 2017. p. 1001–16.
60. Butranova OI, Ushkalova EA, Zyryanov SK, Chenkurov MS. Developmental Pharmacokinetics of Antibiotics Used in Neonatal ICU: Focus on Preterm Infants. Vol. 11, *Biomedicines*. MDPI; 2023.
61. Meesters K, Alemayehu T, Benou S, Buonsenso D, Decloedt EH, Pillay-Fuentes Lorente V, et al. Pharmacokinetics of Antimicrobials in Children with Emphasis on Challenges Faced by Low and Middle Income Countries, a Clinical Review. Vol. 12, *Antibiotics*. MDPI; 2023.
62. O'Hara K. Paediatric pharmacokinetics and drug doses. *Aust Prescr*. 2016;39(6):208–10.
63. Weber DR, Leonard MB, Zemel BS. Body Composition Analysis in the Pediatric Population. 2012.
64. Pham JT. Challenges of vancomycin dosing and therapeutic monitoring in neonates. Vol. 25, *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. Pediatric Pharmacy Advocacy Group, Inc.; 2020. p. 476–84.
65. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MHH. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. Vol. 37, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2015. p. 1897–923.
66. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. Vol. 77, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2014. p. 3–11.
67. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clinical Pharmacokinet*. 2011;99–110.

68. Brown D. The fish tank model of first-order elimination: An effective pharmacokinetic teaching tool. *Curr Pharm Teach Learn*. 2013 Sep;5(5):402–9.
69. Gandia P, Decheiver S, Picard M, Guilhaumou R, Baklouti S, Concordet D. Hypoalbuminemia and Pharmacokinetics: When the Misunderstanding of a Fundamental Concept Leads to Repeated Errors over Decades. Vol. 12, *Antibiotics*. MDPI; 2023.
70. Schleibinger M, Steinbach CL, Töpper C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, et al. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep 1;80(3):525–33.
71. Lee ZM, Chang LS, Kuo KC, Lin MC, Yu HR. Impact of Protein Binding Capacity and Daily Dosage of a Drug on Total Serum Bilirubin Levels in Susceptible Infants. Vol. 10, *Children*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
72. Monte S V, Prescottt WA, Johnson KK, Kuhman L, Paladino JA. Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(5):515–23.
73. Pacifici GM. Clinical pharmacology of gentamicin in neonates: regimen, toxicology and pharmacokinetics. *Medical Express*. 2015;2(5).
74. Nakai Y, Tokuyama E, Yoshida M, Uchida T. Incompatibility of Ceftriaxone Sodium with Calcium-containing Products. Vol. 129. 2009.
75. Christensen M. Concomitant Ceftriaxone and Calcium in Infants [Internet]. Vol. 26, *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021. Available from: www.jppt.org/carecenters.
76. Pacifici GM, Marchini G. Clinical pharmacology of ceftriaxone in neonates and infants: Effects and pharmacokinetics. Vol. 5, *International Journal of Pediatrics*. Mashhad University of Medical Sciences; 2017. p. 5751–78.
77. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. Vol. 23, *Infectious Disease Clinics of North America*. 2009. p. 791–815.
78. Tu Q, Cotta M, Raman S, Graham N, Schlapbach L, Roberts JA. Individualized precision dosing approaches to optimize antimicrobial therapy in pediatric populations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(11):1383–99.
79. LUCHTENBERG I, RICIERI MC. Ações facilitadoras em Pediatria na Terapia Intravenosa. 1st ed. São Paulo: 2012; 2012. 151–166 p.
80. Manrique-Rodríguez S, Heras-Hidalgo I, Pernia-López MS, Herranz-Alonso A, del Río Pisabarro MC, Suárez-Mier MB, et al. Standardization and Chemical Characterization of Intravenous Therapy in Adult Patients: A Step Further in Medication Safety. *Drugs in R and D*. 2021 Mar 1;21(1):39–64.
81. Akinkugbe O, Cooke FJ, Pathan N. Healthcare-Associated bacterial infections in the paediatric ICU. *JAC Antimicrob Resist*. 2020 Sep 1;2(3).
82. Johnson J, Akinboyo IC, Schaffzin JK. Infection Prevention in the Neonatal Intensive Care Unit. Vol. 48, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2021. p. 413–29.

83. Branstetter JW, Barker L, Yarbrough A, Ross S, Stultz JS. Challenges of antibiotic stewardship in the pediatric and neonatal intensive care units. Vol. 26, *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. Pediatric Pharmacy Advocacy Group, Inc.; 2021. p. 659–68.
84. Boggan JC, Navar-Boggan AM, Jhaveri R. Pediatric-specific antimicrobial susceptibility data and empiric antibiotic selection. *Pediatrics*. 2012;130(3).
85. CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline-Fourth Edition [Internet]. 2014. Available from: www.clsi.org.
86. Negm EM, Elgharabawy ES, Badran SG, soliman AlzM, el sayed AM, Raafat AON, et al. Analysis of cumulative antibiogram reports in intensive care units at an Egyptian University Hospital. *J Infect Public Health*. 2023 Aug 1;16(8):1220–9.
87. Dahle KW, Korgenski EK, Hersh AL, Srivastava R, Gesteland PH. Clinical value of an ambulatory-based antibiogram for uropathogens in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012 Dec 1;1(4):333–6.
88. Wattal C, Goel N. Pediatric Blood Cultures and Antibiotic Resistance: An Overview. Vol. 87, *Indian Journal of Pediatrics*. Springer; 2020. p. 125–31.
89. Instituto Adolfo Lutz (IAL). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas. 2023.
90. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D, Harris-Haman PA. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Vol. 21, *Advances in Neonatal Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 49–60.
91. ANVISA 7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Caderno 3 - Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde Neonatologia. 2020.
92. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Vol. 390, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1770–80.
93. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Vol. 96, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 80–6.
94. Calil R, Marba STM, Von Nowakonski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control*. 2001;29(3):133–8.
95. Bazan IGM, Lobo BBP, Schreiber AZ, Calil R, Marba STM, de Siqueira Caldas JP. Long-lasting effects of control measures on trends in incidence in neonatal late-onset sepsis due to multiresistant bacteria in a Brazilian neonatal unit. *Am J Infect Control*. 2024 Jan 1;
96. Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, Horbar JD, Puopolo KM. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2022 Dec 1;150(6).

97. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. Vol. 23, NeoReviews. NLM (Medline); 2022. p. 738–55.
98. Kinn P, Postelnick M, Schroeder S, Schulz LT. A Timeout on the Antimicrobial Timeout: Where Does It Stand and What Is Its Future? *Curr Treat Options Infect Dis*. 2018 Jun;10(2):281–90.
99. Notarbartolo V, Badiane BA, Insinga V, Giuffrè M. Antimicrobial Stewardship: A Correct Management to Reduce Sepsis in NICU Settings. Vol. 13, Antibiotics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
100. Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making into Clinical Practice. Vol. 321, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2019. p. 139–40.
101. Galar A, Leiva J, Espinosa M, Guillén-Grima F, Hernáez S, Yuste JR. Clinical and economic evaluation of the impact of rapid microbiological diagnostic testing. *Journal of Infection*. 2012 Oct;65(4):302–9.
102. Dagfinn L, Markussen M, Sondre Serigstad MP, Christian Ritz P, Siri T, Knoop MP, Marit H, Ebbesen MP, Daniel Faurholt-Jepsen MP, et al. Diagnostic Stewardship in Community-Acquired Pneumonia With Syndromic Molecular Testing A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Mar 6;
103. Sanchez P, Prusakov P, Romero C de A, Zamora-Flores E, Escamilla MR, White N, et al. Short-Course Empiric Antibiotic Therapy for Possible Early-Onset Sepsis in the NICU [Internet]. 2022. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2039933/v1>.
104. Seddon MM, Bookstaver PB, Justo JA, Kohn J, Rac H, Haggard E, et al. Role of Early De-escalation of Antimicrobial Therapy on Risk of Clostridioides difficile Infection following Enterobacteriaceae Bloodstream Infections. In: *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2019. p. 414–20.
105. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020 Feb 1;21(2):E52–106.
106. De Rose DU, Perri A, Auriti C, Gallini F, Maggio L, Fiori B, et al. Time to positivity of blood cultures could inform decisions on antibiotics administration in neonatal early-onset sepsis. *Antibiotics*. 2021 Feb 1;10(2):1–7.
107. Yeung E, Sant N, Sucha E, Belaghi R, Saux N Le. Finding significant pathogens in blood cultures in children: Should we set the timer to 36 hours? *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*. 2024 Mar 1;9(1):11–9.
108. Stang CRT, Jaggi P, Tansmore J, Parson K, Nuss KE, Sapko M, et al. Implementation of a pharmacist-led antimicrobial time-out for medical-surgery services in an academic

- pediatric hospital. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2021;26(3):284–90.
109. Van Schooneveld TC, Rupp ME, Jenifer Cavaleiri R, Lyden E, Rolek K. Cluster randomized trial of an antibiotic time-out led by a team-based pharmacist. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Nov 1;41(11):1266–71.
 110. Richardson SR, Neuner EA, Athans V, Srinivas P, Wesolowski J, Gordon SM, et al. Evaluation of an electronic antimicrobial time-out on antimicrobial utilization at a large health system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Jul 1;40(7):807–9.
 111. Adams SM, Ngo L, Morphey T, Babbitt CJ. Does an Antimicrobial Time-Out Impact the Duration of Therapy of Antimicrobials in the PICU? *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019 Jun 1;20(6):560–7.
 112. Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making into Clinical Practice. Vol. 321, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2019. p. 139–40.
 113. Moghnieh R, Awad L, Abdallah D, Jadayel M, Sinno L, Tamim H, et al. Effect of a “handshake” stewardship program versus a formulary restriction policy on High-End antibiotic use, expenditure, antibiotic resistance, and patient outcome. *Journal of Chemotherapy*. 2020;32(7):368–84.
 114. MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, et al. Sustainability of handshake stewardship: Extending a hand is effective years later. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jun 1;70(11):2325–32.
 115. Evans B, Kosar J, Peermohamed S. Attitudes and Perceptions amongst Critical Care Physicians towards Handshake Antimicrobial Stewardship Rounds. *Cureus*. 2019 Dec 19.
 116. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: A highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016 Sep 24;35(10):1104–10.
 117. Messacar K, Campbell K, Pearce K, Pyle L, Hurst AL, Child J, et al. A Handshake from Antimicrobial Stewardship Opens Doors for Infectious Disease Consultations. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 May 15;64(10):1449–62.
 118. Searns JB, Williams MC, Macbrayne CE, Wirtz AL, Leonard JE, Boguniewicz J, et al. Handshake antimicrobial stewardship as a model to recognize and prevent diagnostic errors. *Diagnosis*. 2021 Aug 1;8(3):347–52.
 119. MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, et al. Sustainability of handshake stewardship: Extending a hand is effective years later. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jun 1;70(11):2325–32.

120. Abouelkheir M, Almohaizeie A, Almutairi A, Almuhsen S, Alqahtani S, Alsultan A. Evaluation of vancomycin individualized model-based dosing approach in neonates. *Pediatr Neonatol*. 2023 May 1;64(3):327–34.
121. Touw DJ, Van Den Anker JN. Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobial Drugs in Neonates: An Opinion Article. 2022.
122. Drennan PG, Begg EJ, Gardiner SJ, Kirkpatrick CMJ, Chambers ST. The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? Vol. 53, *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V.; 2019. p. 401–7.
123. Waiteo MF, Kuhn TC, Brown DL. The pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale for administering vancomycin via continuous infusion. Vol. 40, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 259–65.
124. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Vol. 77, *American Journal of Health-System Pharmacy*. Oxford University Press; 2020. p. 835–63.
125. Hurst AL, Baumgartner C, MacBrayne CE, Child J. Experience with continuous infusion vancomycin dosing in a large pediatric hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 May 11;8(2):174–9.
126. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Vol. 77, *American Journal of Health-System Pharmacy*. Oxford University Press; 2020. p. 835–63.
127. Mckamy S, Chen T, Lee M, Ambrose PJ. Evaluation of a pediatric continuous-infusion vancomycin therapy guideline. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2012 Dec 1;69(23):2066–71.
128. Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al. Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled Trial [Internet]. 2019. Available from: www.aappublications.org/news
129. Gwee A, Cranswick N, Metz D, Coghlan B, Daley AJ, Bryant PA, et al. Neonatal vancomycin continuous infusion: Still a confusion? *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(6):600–5.
130. Van Maarseveen EM, Gipmans S, Vasbinder E, Petjak M, Van Zanten ARH. Switching From Intermittent to Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients: Toward a More Robust Exposure [Internet]. 2016. Available from: www.drug-monitoring.com

131. Raverdy V, Ampe E, Hecq JD, Tulkens PM. Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 May;68(5):1179–82.
132. Okasaki R, de Carvalho WB, Ceccon MEJR. Newborns with staphylococcus aureus and coagulase-negative sepsis treated with vancomycin after an increase in serum levels around the valley. *Journal of Human Growth and Development*. 2018;28(1):9–17.
133. Endo A, Nemoto A, Hanawa K, Ishikawa T, Koshiishi M, Maebayashi Y, et al. Index for the appropriate vancomycin dosing in premature neonates and infants. *Pediatrics International*. 2022 Jan 1;64(1).
134. Giachetto GA, Telechea HM, Speranza N, Oyarzun M, Nanni L, Menchaca A. Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011;12(6).
135. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Vol. 77, *American Journal of Health-System Pharmacy*. Oxford University Press; 2020. p. 835–63.
136. Sanford Health. *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 2024.
137. Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, Perrea DN. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β -lactams and vancomycin: a network meta-analysis. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020. p. 696–705.
138. Almeida JP, João PRD, de Castro Sylvestre L. Impact of the use of nephrotoxic drugs in critically ill pediatric patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020 Oct 1;32(4):557–63.
139. Hollander EM, van Tuinen EL, Schölvink EH, Bergman KA, Bourgonje AR, Gracchi V, et al. Evaluation of Dosing Guidelines for Gentamicin in Neonates and Children. *Antibiotics*. 2023 May 1;12(5).
140. Banerjee S, Narayanan M, Gould K. Monitoring aminoglycoside level. Vol. 345, *BMJ* (Online). 2012.
141. Illamola SM, Colom H, van Hasselt JGC. Evaluating renal function and age as predictors of amikacin clearance in neonates: model-based analysis and optimal dosing strategies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;793–805.
142. Rivetti S, Romano A, Mastrangelo S, Attinà G, Maurizi P, Ruggiero A. Aminoglycosides-Related Ototoxicity: Mechanisms, Risk Factors, and Prevention in Pediatric Patients. Vol. 16, *Pharmaceuticals*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
143. MINISTÉRIO DA SAÚDE 3. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal [Internet]. 2012. Available from: www.saude.gov.br/bvs

144. COMUSA. Comitê multiprofissional em saúde auditiva COMUSA [Internet]. 2010. Available from: <http://www.bjorl.org.br/>
145. Garinis AC, Kempf A, Tharpe AM, Weitkamp JH, McEvoy C, Steyger PS. Monitoring neonates for ototoxicity. *Int J Audiol*. 2018 Aug 24;57(sup4):S41–8.
146. Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: Underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8588–96.
147. Claes KC, Morgan DJ, Johnson MD. The importance of pharmacist engagement in diagnostic stewardship. Vol. 4, *Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology*. Cambridge University Press; 2024.
148. Ricieri MC, Barreto HAG, Pasquini-Netto H, Okumura LM, Sofka DCK, Fachi MM, et al. Prat tool: A harmonization of antimicrobial stewardship program interventions. Vol. 42, *Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada*. Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2021.
149. Schindler E, Richling I, Rose O. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) drug-related problem classification version 9.00: German translation and validation. *Int J Clin Pharm*. 2021 Jun 1;43(3):726–30.
150. Centers for Disease Control and prevention (CDC) 2. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Long-term Care Residents Prevent Infection Centers for Disease Control and Preven. 2004.
151. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with centers for disease control and prevention 12 step campaign to prevent antimicrobial resistance. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(12):1047–51.
152. Merrill K, Hanson SF, Sumner S, Vento T, Veillette J, Webb B. Antimicrobial stewardship: Staff nurse knowledge and attitudes. *Am J Infect Control*. 2019 Oct 1;47(10):1219–24.
153. Hsu JL. Building an Antibiotic Stewardship Program: An Interactive Teaching Module for Medical Students. 2018; Available from: https://doi.org/10.15766/mep_2374-
154. Barsoumian AE, White BK, Yun HC. Teaching Antimicrobial Stewardship to Infectious Disease Fellows Through Simulated Interdisciplinary Scenarios. 2018; Available from: https://doi.org/10.15766/mep_2374-
155. Yahaya AA, Fuller W, Kithinji D, Mazengiye YD, Gahimbare L, Bishikwabo-Nsarhaza K. Perspectives on the Regional Strategy for Implementation of National Action Plans on Antimicrobial Resistance in the WHO African Region. *Antibiotics*. 2024 Oct 1;13(10).
156. Malone S, Bono K, Saito JM, Rangel S, Liu J, Newland JG, et al. Evaluating a virtual facilitation workshop with antimicrobial stewardship teams within a cluster randomized stepped-wedge trial. *BMC Health Serv Res*. 2024 Dec 1;24(1):1263.

157. Cantey JB, Correa CC, Dugi DD, Huff E, Olaya JE, Farner R. Remote Stewardship for Medically Underserved Nurseries: A Stepped-Wedge, Cluster Randomized Study. *Pediatrics*. 2022 May 1;149(5).
158. McEvoy MD, Dear ML, Buie R, Edwards DA, Barrett TW, Allen B, et al. Effect of Smartphone App-Based Education on Clinician Prescribing Habits in a Learning Health Care System: A Randomized Cluster Crossover Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Jul 26;E2223099.
159. Kilpatrick M, Hutchinson A, Manias E, Bouchoucha SL. Paediatric nurses', children's and parents' adherence to infection prevention and control and knowledge of antimicrobial stewardship: A systematic review. Vol. 49, *American Journal of Infection Control*. Elsevier Inc.; 2021. p. 622–39.
160. Nori P, Madaline T, Munjal I, Bhar S, Guo Y, Seo SK, et al. Developing Interactive Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention Curricula for Diverse Learners: A Tailored Approach. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Jul 1;4(3).
161. Science M, Timberlake K, Morris A, Read S, Le Saux N. Quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Pediatrics*. 2019 Apr 1;143(4).
162. Rogers A, ElKadri A. Clinical guideline highlights for the hospitalist: Clostridium difficile infections in children. Vol. 15, *Journal of Hospital Medicine*. Frontline Medical Communications; 2020. p. 98–100.
163. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, Mcneil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
164. Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT. A concise set of structure and process indicators to assess and compare antimicrobial stewardship programs among EU and US Hospitals: Results from a multinational expert panel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Oct 1;37(10):1201–11.
165. Ricieri MC, Barreto HAG, Pasquini-Netto H, Okumura LM, Sofka DCK, Fachi MM, et al. Prat tool: A harmonization of antimicrobial stewardship program interventions. Vol. 42, *Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada*. Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2021.
166. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 3. Blood Culture Contamination: An Overview for Infection Control and Antibiotic Stewardship Programs Working with the Clinical Laboratory [Internet]. 2024. Available from: <https://www.cdc.org/laboratory-improvement/accreditation/>
167. O'Hagan S, Nelson P, Speirs L, Moriarty P, Mallett P. How to interpret a paediatric blood culture. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021 Aug 1;106(4):244–50.
168. Dramowski A, Cotton MF, Rabie H, Whitelaw A. Trends in paediatric bloodstream infections at a South African referral hospital. *BMC Pediatr*. 2015 Apr 2;15(1).

169. Araujo da Silva AR, Jaszowski E, Schober T, von Both U, Meyer-Buehn M, Hübner A, et al. Blood culture sampling rate in hospitalised children as a quality indicator for diagnostic stewardship. *Infection*. 2020 Aug 1;48(4):569–75.
170. de Freitas MK de CMC, Lima JL da C, Nunes VM, Bezerra VLDN, Santos AMG, Fonseca MMRFF, et al. ANÁLISE DA COLONIZAÇÃO POR MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES ATRAVÉS DE CULTURAS DE VIGILÂNCIA DE PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAIS TERCIÁRIOS DE RECIFE-PE. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022 Jan;26:102228.
171. Murni IK, Duke T, Daley AJ, Kinney S, Soenarto Y. True pathogen or contamination: Validation of blood cultures for the diagnosis of nosocomial infections in a developing country. *J Trop Pediatr*. 2018 Oct 1;64(5):389–94.
172. ANVISA 6. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA nº 02/2021 Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde-2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt->
173. ANVISA 3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). MICROBIOLOGIA CLÍNICA PARA O CONTROLE DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Módulo 3: Principais Síndromes Infeciosas. In 2013.
174. Broyles JL, Friberg E, Hall KK, DeGuzman PB. Diagnostic Stewardship Protocol to Reduce Urine Contamination: A Quality Improvement Project. *Journal for Nurse Practitioners*. 2021 Apr 1;17(4):399–404.
175. Doern G V., Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, et al. A comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Jan 1;33(1).
176. Liaw YQ, Goh ML. Reducing contamination of midstream urine samples through standardized collection processes: a best practice implementation project. *JBI Evid Synth*. 2020 Jan 1;18(1):256–71.
177. Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M, et al. Antimicrobial stewardship: Fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713–38.
178. ANVISA 10. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 30. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNzg4Mzg0NDctMDJiZS00ZWY0LTkyMzMtYWQ5YmQ4N2RhNDYyYliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVI> ZGQ4MSJ9. 2022.
179. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 74/2022-CGLAB/DAEVS/SVS/MS. 2022.
180. Shah NS, Ridgway JP, Pettit N, Fahrenbach J, Robicsek A. Documenting penicillin allergy: The impact of inconsistency. *PLoS One*. 2016 Mar 1;11(3).

181. Sumner S, Forsyth S, Collette-Merrill K, Taylor C, Vento T, Veillette J, et al. Antibiotic stewardship: The role of clinical nurses and nurse educators. Vol. 60, Nurse Education Today. Churchill Livingstone; 2018. p. 157–60.
182. Ernstmeyer K, Christman E. Nursing Pharmacology. 2nd ed. Open Resources for Nursing (Open RN); 2023.
183. Liou SR, Tsai HM, Cheng CY. Acculturation, collectivist orientation and organisational commitment among Asian nurses working in the US healthcare system. J Nurs Manag. 2013 May;21(4):614–23.
184. Park WW, Lew JY, Lee EK. Team knowledge diversity and team creativity: The moderating role of status inequality. Soc Behav Pers. 2018;46(10):1611–22.
185. Hamdy RF, Neal W, Nicholson L, Ansusinha E, King S. Pediatric nurses' perceptions of their role in antimicrobial stewardship: A focus group study. J Pediatr Nurs. 2019 Sep 1;48:10–7.
186. Manojlovich M. Nurse/Physician Communication Through a Sensemaking Lens Shifting the Paradigm to Improve Patient Safety [Internet]. Vol. 48, Medical Care •. 2010. Available from: www.lww-medicalcare.com[941].
187. Bronwen Jean Bryant, Kathleen Mary Knights. Pharmacology for Health Professionals. 3rd ed. Elsevier, editor. Australia; 2011.
188. Miranda J de OF, De Camargo CL, Sobrinho CLN, Portela DS, Monaghan A. Accuracy of a pediatric early warning score in the recognition of clinical deterioration. Rev Lat Am Enfermagem. 2017;25.
189. De Oliveira J, Miranda F, Laura De Camargo C, Lopes C, Sobrinho N, Sales Portela D, et al. DETERIORAÇÃO CLÍNICA EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS: REVISÃO INTEGRATIVA DE UM ESCORE PEDIÁTRICO DE ALERTA PRECOCE CLINICAL DETERIORATION IN HOSPITALIZED CHILDREN: INTEGRATIVE REVIEW OF A PEDIATRIC EARLY WARNING SCORE DETERIORO CLÍNICO EN NIÑOS HOSPITALIZADOS: REVISIÓN INTEGRADORA DE UNA PUNTUACIÓN PEDIÁTRICA DE ALERTA TEMPRANO. 2016.
190. Ladenheim D. Antimicrobial stewardship: the role of the nurse. 2013.
191. Sumner S, Forsyth S, Collette-Merrill K, Taylor C, Vento T, Veillette J, et al. Antibiotic stewardship: The role of clinical nurses and nurse educators. Vol. 60, Nurse Education Today. Churchill Livingstone; 2018. p. 157–60.

