



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA - UFDPa
PRÓ-REITORIA DE ENSINO E GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DO CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA



CRITÉRIOS PARA DESCALONAMENTO DE ANTIMICROBIANOS EM AMBIENTE HOSPITALAR: REVISÃO INTEGRATIVA

Gladiston da Rocha Duarte

Gladiston da Rocha Duarte

**CRITÉRIOS PARA DESCALONAMENTO DE ANTIMICROBIANOS EM AMBIENTE
HOSPITALAR: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado à Universidade Federal do Delta
do Parnaíba, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Klinger Antônio da
Franca Rodrigues

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

D812c Duarte, Gladiston da Rocha

Critérios para descalonamento de antimicrobianos em ambiente hospitalar: revisão integrativa [recurso eletrônico] / Gladiston da Rocha Duarte. – 2024.

32 p.

TCC (Bacharelado em Medicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Klinger Antônio da Franca Rodrigues.

1. Gestão de antimicrobianos. 2. Manejo de antibióticos. 3. Resistência microbiana a medicamentos. I. Rodrigues, Klinger Antônio da Franca. II. Título.

CDD: 610

Elaborada por Adriana Luiza de Sousa Varão CRB-3/1493

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao(s) 15 dia(s) do mês de julho de 2024, às 18 horas, em sessão pública remota pelo google meet, na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) professor(a) Dr. Klinger Antonio da Franca Rodrigues e composta pelas examinadoras: (1) Me. Raiza Raianne Luz Rodrigues e (2) Julyanne Maria Saraiva de Sousa, o(a) aluno(a) Gladiston da Rocha Duarte apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Medicina da UFDPAr-CMRV intitulado: **“CRITÉRIOS PARA DESCALONAMENTO DE ANTIMICROBIANOS EM AMBIENTE HOSPITALAR: REVISÃO INTEGRATIVA”** como requisito curricular indispensável à integralização do curso. A Banca Examinadora após reunião em sessão reservada deliberou e decidiu pela **APROVAÇÃO** do referido Trabalho de Conclusão de Curso, divulgando o resultado formalmente ao(a) aluno(a) e aos demais presentes, e eu na qualidade de presidente da Banca lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo(a) aluno(a) orientado(a).



Documento assinado digitalmente
KLINGER ANTONIO DA FRANCA RODRIGUES
Data: 16/07/2024 18:12:00-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Orientador
Presidente da Banca



Documento assinado digitalmente
RAIZA RAIANNE LUZ RODRIGUES
Data: 16/07/2024 19:17:19-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Examinador 1



Documento assinado digitalmente
JULYANNE MARIA SARAIVA DE SOUSA
Data: 16/07/2024 19:20:56-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Examinador 2



Documento assinado digitalmente
GLADISTON DA ROCHA DUARTE
Data: 18/07/2024 15:47:44-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Orientando(a)

RESUMO

Em um cenário de alto consumo de antibióticos, a resistência antimicrobiana torna-se um problema significativo. O descalonamento de antibióticos é uma estratégia desenvolvida para otimizar a escolha do antimicrobiano e reduzir o tempo de exposição desnecessária. No entanto, identificar critérios precisos para orientá-lo é desafiador. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo fornecer um panorama atualizado do conhecimento existente sobre os critérios utilizados para o descalonamento de antibióticos. Para tal, realizou-se uma revisão integrativa da literatura indexada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e SciELO, considerando trabalhos publicados entre 2019 e 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. A busca na base de dados PubMed resultou em 707 publicações, enquanto a SciELO não retornou resultados. Após a leitura dos títulos e resumos, 665 publicações foram excluídas, restando 42 artigos para leitura completa, dos quais 21 foram selecionados para revisão. O conceito de descalonamento de antimicrobianos geralmente envolve a substituição de antibióticos de amplo espectro por outros de espectro mais estreito, modificação do esquema inicial ou redução do tempo de tratamento. Embora não haja protocolos validados, há consenso sobre o uso de Testes Rápidos Diagnósticos (TRD) e Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA), revisão de prescrição por equipes multidisciplinares, dosagem de biomarcadores como Procalcitonina e Proteína C Reativa, e acompanhamento de parâmetros clínicos. TRD e TSA são essenciais para identificar rapidamente patógenos e perfis de resistência. Protocolos institucionais e auditorias de prescrição garantem o uso adequado de antimicrobianos, e a integração dessas estratégias é crucial para combater a resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: Gestão de antimicrobianos, Manejo de Antibióticos e Resistência Microbiana a Medicamentos.

ABSTRACT

In a scenario of high antibiotic consumption, antimicrobial resistance becomes a significant problem. Antibiotic de-escalation is a strategy developed to optimize antimicrobial choice and reduce unnecessary exposure time. However, identifying precise criteria to guide you is challenging. In this context, this study aimed to provide an updated overview of existing knowledge about the criteria used for antibiotic de-escalation. To this end, an integrative review of the literature indexed in the MEDLINE (via PubMed) and SciELO databases was carried out, considering works published between 2019 and 2023, in Portuguese, English and Spanish. The search in the PubMed database resulted in 707 publications, while SciELO returned no results. After reading the titles and abstracts, 665 publications were excluded, leaving 42 articles for full reading, of which 21 were selected for review. The concept of antimicrobial de-escalation generally involves replacing broad-spectrum antibiotics with others with a narrower spectrum, modifying the initial regimen, or reducing treatment time. Although there are no validated protocols, there is consensus on the use of Rapid Diagnostic Tests (RDT) and Antimicrobial Sensitivity Tests (AST), prescription review by multidisciplinary teams, measurement of biomarkers such as Procalcitonin and C-Reactive Protein, and monitoring of clinical parameters. RDT and TSA are essential for quickly identifying pathogens and resistance profiles. Institutional protocols and prescription audits ensure appropriate use of antimicrobials, and integration of these strategies is crucial to combating antimicrobial resistance.

Keywords: Drug Utilization Review, Antimicrobial resistance and Antimicrobial Stewardship.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.....	12
--	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização dos artigos selecionados conforme ano de publicação, país, métodos e idioma.....	13
Tabela 2 – Artigos incluídos na revisão quanto à autoria, ano, país, título, nome do periódico e tipo de estudo.....	14
Tabela 3 – Testes rápidos de sensibilidade antimicrobiana e seus métodos	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TRD	Testes Rápidos de Diagnósticos
TSA	Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
SciELO	Scientific Electronic Library Online
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
IOAS	Improving Outcomes and antibiotic stewardship
SPEED	Susceptibility Provision Enhances Effective De-escalation
CIM	Concentração Inibitória Mínima
TRDM	Testes Rápidos de Diagnóstico Molecular
TAU	Teste de Antígeno Urinário
UTI	Unidades de Terapia Intensiva
LBA	Lavado Bronco Alveolar
COV	Compostos Orgânicos Voláteis

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. METODOLOGIA	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1 Testes rápidos de diagnóstico molecular e testes de sensibilidade aos antimicrobianos.....	20
3.2 Protocolos institucionais e revisão de prescrição por equipes multidisciplinares	23
3.3 Dosagem de biomarcadores.....	24
3.4 Acompanhamento de parâmetros clínicos.....	26
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
5. REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

Doenças infectocontagiosas são responsáveis por cerca de 37% das internações hospitalares por causas sensíveis à atenção primária no Brasil (Santos *et al.*, 2022). O número elevado de internações associa-se a um maior consumo de antimicrobianos, uma vez que pacientes hospitalizados frequentemente necessitam dessa classe de fármacos para tratar infecções bacterianas. Neste cenário, é imperativo a escolha adequada do antibiótico, considerando a resistência antimicrobiana, e a implementação de estratégias que promovam o uso racional desses medicamentos no ambiente hospitalar.

A resistência antimicrobiana tornou-se um importante problema de saúde pública no mundo. Além de estender as internações hospitalares, aumenta as probabilidades de readmissão, a demanda por antibióticos de amplo espectro e o risco de mortalidade, especialmente quando opções terapêuticas são limitadas (Melo & Oliveira, 2021). Sob a projeção atual, estima-se que a resistência bacteriana poderá causar a morte de aproximadamente dez milhões de pacientes anualmente a partir de 2050, superando os óbitos por câncer e outras enfermidades (O'Neill, 2016). Além disso, no âmbito hospitalar, há uma elevada prevalência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) causadas por microrganismos resistentes (Brandão *et al.*, 2023).

Para lidar com os desafios do manejo terapêutico de antibióticos, algumas estratégias foram desenvolvidas. Das principais, podemos citar: o descalonamento, a auditoria de antimicrobianos e a restrição à liberação de certos medicamentos, condicionada à autorização prévia da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).

O descalonamento de antibióticos é uma estratégia clínica que envolve a modificação ou ajuste da terapia antimicrobiana inicial, considerando as condições clínicas específicas do paciente. O objetivo principal é otimizar a escolha do antimicrobiano, selecionando um agente mais direcionado e eficaz para o patógeno identificado, levando em consideração as características individuais do paciente, incluindo ajustes de dose conforme necessário. O descalonamento visa melhorar a eficácia do tratamento, reduzir a exposição a antimicrobianos de amplo espectro, minimizar o desenvolvimento de resistência antimicrobiana e redução de custos (Kollef *et al.*, 2021). Essa abordagem é uma prática fundamental no contexto da gestão prudente de antibióticos em ambientes clínicos, particularmente em contextos hospitalares.

Em ambientes hospitalares, onde a administração adequada de antimicrobianos é essencial, a prática do descalonamento torna-se uma estratégia crítica (Campion & Scully, 2018). O desafio reside na identificação precisa dos critérios que orientam essa prática,

garantindo o uso racional de antimicrobianos e minimizando o desenvolvimento de resistência.

A compreensão aprofundada dos critérios para descalonamento de antimicrobianos é crucial para orientar decisões clínicas fundamentadas, otimizar protocolos hospitalares e contribuir para estratégias eficazes de combate à resistência antimicrobiana (Timsit *et al.*, 2020). Neste sentido, ao consolidar e analisar criticamente os critérios utilizados para o descalonamento de antimicrobianos em ambiente hospitalar, buscamos fornecer uma visão abrangente e atualizada dessa prática clínica. Destacamos a importância de compreender não apenas os aspectos microbiológicos, mas também os indicadores clínicos e as influências das políticas institucionais.

2. METODOLOGIA

Para este estudo, foi conduzida uma revisão integrativa da literatura indexada nos últimos cinco anos. O desenho da pesquisa segue ao estabelecido em publicação de Mendes *et al* (2008), no qual é descrito um procedimento de três etapas para condução de uma revisão integrativa. Quais sejam: definição da questão norteadora, coleta de dados e avaliação sistemática dos estudos selecionados. Neste contexto, este trabalho buscou responder à seguinte pergunta norteadora: “Como são apresentados na literatura científica indexada os critérios para descalonamento de antimicrobianos em ambiente hospitalar?”.

Os artigos foram selecionados por meio de busca nas bases de dados: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), acesso via PubMed e SciELO (Scientific Electronic Library Online). A busca foi realizada por apenas um pesquisador. Foram considerados critérios de inclusão: trabalhos publicados e disponíveis integralmente nas bases de dados selecionadas, escritos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2019 a 2023 e que respondam à questão norteadora. Foram excluídos todos os trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão e possíveis duplicatas.

Os descritores utilizados na pesquisa foram selecionados com base em consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), variando de acordo com a base de dados a ser utilizada. Dessa forma, foram empregadas as seguintes combinações de termos na língua inglesa e os seguintes operadores booleanos: (“Hospitalization”) AND (“AntiBacterial Agents/therapeutic use”) AND (“Drug Utilization Review”) AND (“Antimicrobial stewardship”). E seus correspondentes na língua espanhola: (“Hospitalización”) AND (“Antimicrobianos/Usos Terapéuticos”) AND (“Revisión de la Utilización de Fármacos”) AND (“Optimización de Antimicrobianos”).

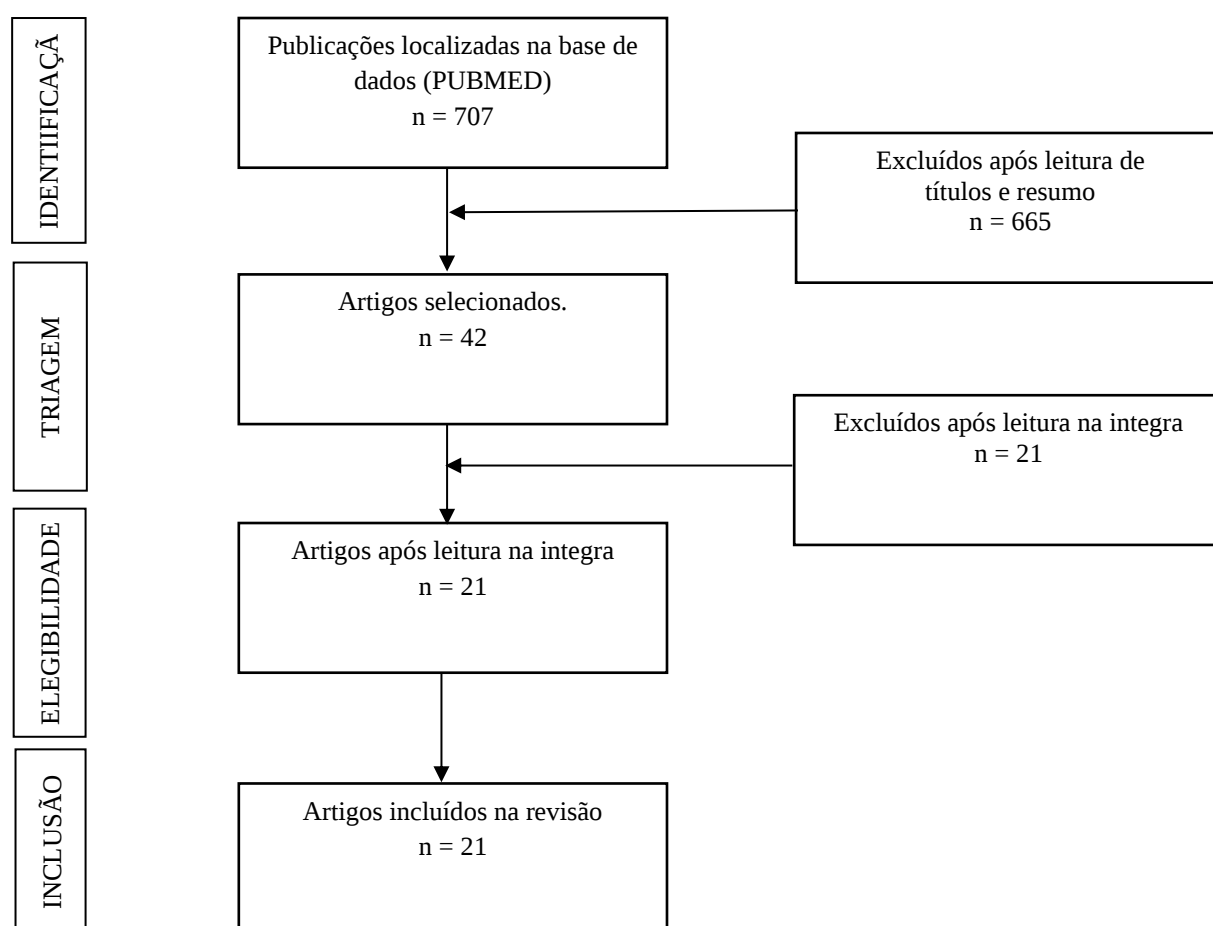
Foram analisados primeiramente os títulos e os resumos dos artigos selecionados, com o objetivo de verificar se respondem à pergunta norteadora. A partir desta análise, selecionou-se todos os artigos que atenderam aos critérios de inclusão. O mapeamento das publicações selecionadas foi conduzido por meio de um formulário de registro que incluiu as variáveis: ano de publicação, região da produção, tipo de estudo e periódico.

A análise do conteúdo foi dividida em três fases: pré-análise, exploração do material e interpretação dos resultados. Essas etapas foram conduzidas por meio de uma leitura aprofundada e fichamentos, que incluíram a transcrição de resultados e trechos relevantes. Desses trechos, extraímos dados relacionados às seguintes categorias temáticas: a) critérios microbiológicos, b) indicadores clínicos e laboratoriais e c) políticas institucionais, diretrizes locais e protocolos hospitalares.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após realização de busca na base de dados PubMed, seguindo a estratégia de pesquisa previamente estabelecida, obtivemos 707 publicações indexadas. Realizamos também busca de dados na base SciELO, utilizando os mesmos descritores, entretanto essa busca não retornou publicações. Após leitura do título e resumo dos artigos identificados, 665 dessas publicações foram retiradas da revisão por não atenderem aos critérios de inclusão. Desse modo, 42 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Destes, 21 foram excluídos por tangenciarem o tema e não responderem à pergunta norteadora. Ao final, 21 publicações foram selecionadas para compor a revisão integrativa. A Figura 1 traz uma representação gráfica do fluxo de seleção das publicações, adaptado conforme recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Figura 1: fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: autoria própria.

Todas as publicações inseridas na revisão estavam disponíveis somente na língua inglesa e o ano de 2020 foi responsável por 52,4% das publicações. Dentre os 21 artigos inseridos, artigos de opinião de especialistas/editoriais e estudos de coorte retrospectivos

foram os mais frequentes, representando juntos 47,6% da amostra. Os Estados Unidos da América (EUA) foi o país com maior número de publicações, com 11 artigos na revisão (52,4%) e os períodos Advances in Therapy, Intensive Care Med e Journal Antimicrobial Chemother foram os mais frequentes listados, com 02 artigos cada. Estas variáveis foram listadas de maneira completa na Tabela 1, juntamente com frequência absoluta e relativa para cada variável.

Tabela 1. Caracterização dos artigos selecionados conforme ano de publicação, país, métodos e idioma.

Variável	n	%
Ano de publicação		
2019	05	23,8%
2020	11	52,4%
2021	03	14,3%
2022	01	04,7%
2023	01	04,7%
País		
EUA	11	52,4%
Reino Unido	02	09,5%
Bélgica	01	04,7%
República da Coreia	01	04,7%
Noruega	01	04,7%
Japão	01	04,7%
Espanha	01	04,7%
Multinacional	03	14,3%
Idioma		
Inglês	21	100%
Método		
Artigo de opinião de especialistas/editoriais	05	23,8%
Coorte retrospectivo	05	23,8%
Coorte prospectivo	02	09,5%
Revisão sistemática e meta-análise	01	04,7%
Revisão integrativa	01	04,7%
Revisão narrativa	01	04,7%
Ensaio clínico randomizado	01	04,7%
Ensaio clínico não randomizado	04	19,0%
Estudo qualitativo (entrevista semiestruturada)	01	04,7%

Fonte: autoria própria.

Na Tabela 02 apresentamos a caracterização dos artigos quanto ao ano de publicação, autores, país, título, periódico indexado no qual a publicação foi realizada e tipo de estudo.

Tabela 2. Artigos incluídos na revisão quanto à autoria, ano, país, título, nome do periódico e tipo de estudo.

	Autores/ano	País	Título	Periódico	Tipo de estudo
1	Chiagozie Pickens, Richard G. Wunderink, Chao Qi, Haritha Mopuru, Helen Donnelly, Kimberly Powell, Matthew D Sims. 2020.	Estados Unidos da América.	A multiplex polymerase chain reaction assay for antibiotic stewardship in suspected pneumonia.	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.	Estudo de coorte retrospectivo.
2	Jan J. De Waele, Jeroen Schouten, Bojana Beovic, Alexis Tabah, Marc Leone. 2020.	Bélgica.	Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions - viewpoint of experts.	Intensive Care Med.	Artigo de opinião de especialistas/editorial.
3	Alexis Tabah, Matteo Bassetti, Marin H. Kollef, <i>et al.</i> 2019.	Multinacional.	Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP).	Intensive Care Med.	Artigo de opinião de especialistas/editorial.
4	Ines Lakbar, Jan J. De Waele, Alexis Tabah, Sharon Einav, Ignacio Martin-Loeches, Marc Leone. 2020.	Multinacional.	Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence.	Advances in Therapy	Revisão sistemática e meta-Análise.
5	Patrícia Moniz, Luís Coelho, Pedro Póvoa. 2021.	Multinacional.	Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: The Role of Biomarkers, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics.	Advances in Therapy	Revisão integrativa.

6	Samuel Yui, Georgia Bercades, Monika Muzslay, <i>et al.</i> 2020.	Reino Unido.	Assessment of a rapid diagnostic test to exclude bacteraemia and effect on clinical decision-making for antimicrobial therapy.	Scientific Reports.	Estudo de coorte prospectivo.
7	Allison M. Porter, Christopher M. Bland, Henry N. Young, <i>et al.</i> 2019.	Estados Unidos da América.	Comparison of Pharmacist-Directed Management of Multiplex PCR Blood Culture Results with Conventional Microbiology Methods on Effective and Optimal Therapy within a Community Hospital.	Antimicrobial Agents and Chemotherapy.	Estudo de coorte retrospectivo.
8	Sagori Mukhopadhyay, M. Shaon Sengupta, M.P.H., Karen M., Puopolo, M. 2019.	Estados Unidos da América.	Challenges and Opportunities for Antibiotic Stewardship Among Preterm Infants.	Arch Dis Child Fetal Neonatal.	Artigo de opinião de especialistas/editorial.
9	J.-H. Kim, I. Kim, C.K. Kang. 2020.	República da Coreia.	Enhanced antimicrobial stewardship based on rapid phenotypic antimicrobial susceptibility testing for bacteraemia in patients with haematological malignancies: a randomized controlled trial.	Clinical Microbiology and Infection.	Ensaio clínico randomizado.
10	Ingrid Christensen, Jon Birger Haug, Dag Berild, Jørgen Vildershøj Bjørnholt, Lars-Petter Jelsness-Jørgensen. 2020.	Noruega.	Hospital physicians' experiences with procalcitonin – implications for antimicrobial stewardship: a qualitative study.	BMC Infectious Diseases.	Estudo qualitativo (entrevista semiestruturada).
11	Catherine Anne Hogan, Bertrand Ebunji, Nancy	Estados Unidos da América.	Impact of Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing in	Journal of Clinical Microbiology.	Ensaio clínico não randomizado

	Watz, Kristopher Kapphahn. 2020.			GramNegative Rod Bacteremia: a Quasi-experimental Study.		
12	Maiko Kondo, Matthew S Simon, Lars F Westblade, et al. 2021.	Estados Unidos da América.		Implementation of Infectious Diseases Rapid Molecular Diagnostic Tests and Antimicrobial Stewardship Program Involvement in Acute Care Hospitals.	Infect Control Hosp Epidemiol.	Estudo de coorte retrospectivo.
13	Shawn H. MacVane, Amira A. Bhalodi, Ryan K. Dare, et al 2021.	Estados Unidos da América.		Improving outcomes and antibiotic stewardship (IOAS) for patients with Gram-positive bloodstream infections through use of rapid testing: a quasi-experimental multicentre study of the Accelerate PhenoTest™ BC Kit.	Jounal Antimicrobial Chemother.	Ensaio clínico não randomizado.
14	Jennifer J. Schimmel, Sarah Haessler, Peter Imrey, Peter K. Lindenauer, et al. 2020.	Estados Unidos da América.		Pneumococcal Urinary Antigen Testing in United States Hospitals: A Missed Opportunity for Antimicrobial Stewardship.	Clinical Infectious Diseases.	Estudo de coorte retrospectivo.
15	Michael Klompas, Aileen Ochoa, Wenjing Ji, et al. 2020.	Estados Unidos da América.		Prevalence of Clinical Signs Within Reference Ranges Among Hospitalized Patients Prescribed Antibiotics for Pneumonia.	JAMA Network Open.	Estudo de coorte retrospectivo.
16	Ryo Yamaguchi, Takehito Yamamoto, Koh Okamoto, et al. 2020.	Japão.		Prospective audit and feedback implementation by a multidisciplinary antimicrobial stewardship team shortens the time to de-escalation of anti-MRSA agentes.	Plos One.	Ensaio clínico não randomizado.
17	Stephen Poole, Tristan W. Clark. 2020.	Reino Unido.		Rapid syndromic molecular testing in pneumonia: The	Journal of Infection.	Artigo de opinião de especialistas/editorial.

				current landscape and future potential.		
18	Jack Schneider, James Wood, Bryan H. Schmitt, <i>et al.</i> 2019.	Estados Unidos da América.	da	Susceptibility Provision Enhances Effective De-escalation (SPEED): utilizing rapid phenotypic susceptibility testing in Gram-negative bloodstream infections and its potential clinical impact.	Jounal Antimicrobial Chemother.	Estudo de coorte prospectivo.
19	Juan Pasquau-Liaño, Svetlana Sadyrbaeva-Dolgova, Sergio Sequera-Arquellada, <i>et al.</i> 2022.	Espanha.		Timing in antibiotic therapy: when and how to start, de-escalate and stop antibiotic therapy. Proposals from a stablished antimicrobial stewardship program.	Revista Española de Quimioterapia.	Artigo de opinião de especialistas/editorial.
20	Jake Scott, Stan Deresinski. 2023.	Estados Unidos da América.	da	Use of biomarkers to individualize antimicrobial therapy duration: a narrative review.	Clinical Microbiology and Infection.	Revisão narrativa.
21	Tony Moradi, Nicholas Bennett, Shelby Shemanski, <i>et al.</i> 2019.	Estados Unidos da América.	da	Use of Procalcitonin and a Respiratory Polymerase Chain Reaction Panel to Reduce Antibiotic Use via an Electronic Medical Record Alert.	Clinical Infectious Diseases.	Ensaio clínico não randomizado.

Fonte: autoria própria.

De acordo com a literatura consultada, o conceito de descalonamento de antimicrobianos ainda não é pacífico. Entretanto, foi possível extrair uma síntese do que a literatura mais frequentemente considera como a definição desta ferramenta de manejo terapêutico. Para os autores listados nesta revisão, o processo de descalonamento de antimicrobianos pode ser compreendido por: a) substituição ou troca de um antibiótico de maior espectro de ação por um outro de espectro mais estreito; b) modificação do esquema inicial de antibioticoterapia, com diminuição da quantidade de drogas prescritas inicialmente e c) diminuição do tempo de duração do tratamento.

Apesar de ser uma importante ferramenta da gestão eficiente de antibióticos, de acordo com a literatura analisada nesta revisão, protocolos validados para orientar a

realização do descalonamento de antimicrobianos em ambiente hospitalar ainda não estão disponíveis (Pasquau-Liaño, 2022).

Contudo, há um consenso na literatura sobre a sequência de etapas que deve nortear o processo de descalonamento em pacientes hospitalizados. Essas etapas incluem: a) utilização de um Teste Rápido Diagnóstico (TRD), de preferência molecular, para identificação do agente etiológico; b) Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA) para determinação do perfil de susceptibilidade e identificação de mecanismos de resistência; c) protocolos de checagem e revisão de prescrição por equipes multidisciplinares; d) dosagem de biomarcadores e e) acompanhamento de parâmetros clínicos para verificação de resposta ao tratamento.

Na sequência, apresentamos em detalhes as informações obtidas na literatura revisada sobre cada etapa citada anteriormente.

3.1 Testes rápidos de diagnóstico molecular e testes de sensibilidade aos antimicrobianos

No cenário atual, onde a resistência microbiana aos antibióticos está em ascensão, é indiscutível a necessidade de disponibilização de diagnósticos rápidos e precisos para facilitar a seleção adequada e oportuna de antimicrobianos. Os métodos tradicionais para identificação de microrganismos levam em média de 16 a 24 horas para fornecer o resultado das culturas, após a coleta das amostras, sendo necessário mais um período, por volta também de 16 a 24 horas, para realizar testes de sensibilidade antimicrobiana nos isolados identificados. Neste sentido, métodos moleculares podem ser utilizados para uma identificação mais ágil dos microrganismos obtidos das culturas e, em alguns casos, para detectar genes de resistência antimicrobiana (Yui *et al.*, 2020).

TRD e TSD são essenciais no controle da resistência a antibióticos. Essas ferramentas diagnósticas permitem a identificação rápida e precisa de patógenos e seus perfis de resistência, possibilitando a prescrição de tratamentos direcionados e eficazes. Isso reduz o uso empírico de antibióticos de amplo espectro, retardando a disseminação da resistência. Além disso, esses testes auxiliam no controle de infecções nosocomiais, no monitoramento de tendências de resistência e na pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos. Por exemplo, a rápida identificação de genes de resistência através de técnicas moleculares pode orientar a escolha terapêutica adequada, evitando tratamentos ineficazes e reduzindo a morbidade e mortalidade associadas às infecções resistentes. Da mesma forma, os testes de sensibilidade antimicrobiana fornecem dados críticos para a seleção de

antibióticos eficazes, prevenindo o uso inadequado que leva ao aumento da resistência (MacVane *et al.*, 2021).

Recentemente, foram desenvolvidos métodos rápidos de TSA que podem determinar a concentração inibitória mínima (CIM) de forma fenotípica em apenas algumas horas, diretamente culturas positivas. Esse avanço técnico favorece uma gestão eficaz de antibióticos, na medida em que permite o descalonamento ou ajuste da terapia adotada inicialmente contribuindo para melhora clínica de pacientes e com a redução de insumos hospitalares (Pickens *et al.*, 2020).

Métodos rápidos de TSA baseiam-se, em sua maioria, na utilização de hibridização fluorescente in situ e análise morfocinética celular, fornecendo resultados fenotípicos ágeis, incluindo concentrações inibitórias mínimas (CIMs), um formato familiar aos profissionais de saúde, o que pode potencialmente orientar o descalonamento da terapia. Na literatura consultada, encontramos quatro dispositivos utilizados para a identificação e teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA) de forma automatizada, o nome comercial e o método empregado podem ser visualizados na Tabela 3 (Kim *et al.*, 2021; Poole & Clark, 2020).

Tabela 3. Testes rápidos de sensibilidade antimicrobiana e seus métodos.

Nome do TSA rápido	Método
Accelerate Pheno® - (AXDX)	Hibridização fluorescente in situ e análise morfocinética celular.
VITEK 2® - bioMérieux	Metabolismo de substratos, reações enzimáticas e técnicas automatizadas de leitura e análise dos resultados.
MicroScan® - Siemens Healthcare Diagnostic	Metabolismo de substratos, reações enzimáticas e técnicas automatizadas de leitura e análise dos resultados.
BD Phoenix® - BD Diagnostic	Metabolismo de substratos, reações enzimáticas e técnicas automatizadas de leitura e análise dos resultados.

Fonte: autoria própria.

Associar métodos de diagnóstico rápido para identificação de patógenos e testes de suscetibilidade antimicrobiana à protocolos de gestão de antibióticos, capacita profissionais prescritores a tomarem decisões terapêuticas de forma mais rápida e assertiva. Neste cenário, os testes rápidos de diagnóstico molecular (TRDM) desempenham um papel crucial (Schneider *et al.*, 2019).

De acordo com a literatura revisada, ensaios multiplex de reação em cadeia da polimerase (PCR multiplex) são os principais representantes de TRDM. Esses testes facilitam diagnósticos, na medida em que possibilitam a detecção rápida de material genético de bactérias, vírus e fungos (Kondo *et al.*, 2020).

Atualmente, os TRDM baseados em PCR estão validados e disponíveis para uma variada gama de amostras e patógenos, incluindo: PCR de amostras de fezes para pesquisa de *Clostridioides difficile*; PCR Multiplex – Painel de patógenos respiratórios, a partir de amostras de lavado bronco alveolar e escarro; PCR multiplex – *Mycobacterium tuberculosis*; PCR Multiplex - Painel Meningite/encefalite, a partir de amostras de líquido cefalorraquidiano; PCR Multiplex - Painel Gastrointestinal; PCR Multiplex a partir de amostras de sangue ou hemoculturas (Kondo *et al.*, 2020).

A PCR multiplex, com sua alta capacidade diagnóstica, permite a detecção rápida de patógenos em uma proporção significativamente maior de pacientes, possibilitando a adaptação imediata da terapia ao agente infeccioso identificado. Em algumas situações, isso permitirá a restrição da terapia antimicrobiana, a mudança ou descalonamento do antibiótico em uso (Poole & Clark, 2020).

Além da PCR Multiplex, outros métodos de TRDM são citados, porém apresentam uso mais limitado e menor disponibilidade. O primeiro deles é a identificação de microrganismos por ionização e dessorção a laser assistida por matiz, o MALDI-TOF MS. Este método permite a identificação de microrganismos diretamente de várias amostras biológicas, incluindo hemoculturas positivas, urina e líquido cefalorraquidiano. Outro método citado é a identificação de agentes por meio de micro-arrays (micro arranjos), técnica que permite a quantificação da expressão de determinados genes alvo, pela hibridização por complementaridade dos ácidos nucleicos presentes na amostra (Kim *et al.*, 2021).

O teste de antígeno urinário (TAU) para *Streptococcus pneumoniae* é outro TRDM disponível como ferramenta de gestão eficaz de antimicrobianos. Indicado em situações que requerem o uso de antibióticos empíricos de amplo espectro em ambiente hospitalar, a partir de um cenário em que a detecção de *S. pneumoniae* pode facilitar o descalonamento rápido da terapia antimicrobiana. Apesar de *S. pneumoniae* poder ser identificado por meio de culturas, a taxa de positividade de hemoculturas em casos de pneumonia pneumocócica é menor que 30%, e as culturas de escarro têm um rendimento inferior a 50%. Desta forma, o TAU apresenta-se como uma boa opção rápida e barata de TRDM (Schimmel *et al.*, 2019).

3.2 Protocolos institucionais e revisão de prescrição por equipes multidisciplinares

A gestão de antimicrobianos é crucial para assegurar a seleção apropriada de agentes antibióticos, priorizando as indicações, dosagens e durações corretas para garantir uma terapia eficaz e segura, enquanto se minimiza o risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Implementar protocolos de pré-autorização e auditoria prospectiva com feedback (APF) é altamente recomendado como parte fundamental de um programa de gerenciamento bem-sucedido (De Waele *et al.*, 2020).

Pesquisas mostram que a implementação de pré - autorização e auditoria prospectiva com feedback facilita a escolha adequada de antibióticos para terapia empírica, reduz o uso de antibióticos de amplo espectro e diminui a incidência de infecções por organismos resistentes. Além disso, a adoção desses protocolos contribui para a redução da duração da antibioticoterapia (Yamaguchi *et al.*, 2022).

Essas duas ferramentas listadas aqui como protocolos institucionais baseados em evidência para indicação de descalonamento, requerem a revisão por um especialista do medicamento prescrito, com o por seguinte ajuste de espectro de ação, dose e/ou duração do tratamento. Nesse cenário, os profissionais de saúde devem solicitar e enviar à equipe de controle de infecção hospitalar um formulário de verificação, por meio de sistemas eletrônicos de pedidos, antes da administração de agentes antimicrobianos em pacientes internados em leitos de enfermaria ou Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Este formulário deve incluir informações como o fármaco solicitado, dosagem e duração do tratamento, resultados de testes diagnósticos moleculares e de culturas realizadas, bem como o local suspeito de infecção. Na sequência, há revisão da solicitação por profissionais da comissão de infecção hospitalar e a devida liberação, ajuste de fármacos ou descalonamento (Porter *et al.*, 2019).

Allison *et al* (2019) avaliaram a combinação de PCR multiplex com um protocolo de notificação orientado por farmacêuticos no processo de descalonamento de terapia antibiótica em pacientes internados em enfermaria. O grupo intervenção demonstrou tempos reduzidos para mudanças na terapia antimicrobiana ($P = 0,0081$), aumento nas mudanças para a terapia antimicrobiana ideal ($P = 0,013$) e diminuição do uso de vancomicina para contaminantes de estafilococos coagulase-negativos ($P < 0,01$). Neste modelo de orientação, o farmacêutico recebe o resultado dos testes diagnósticos, aplica um algoritmo de seleção de antibiótico previamente estabelecido por médicos infectologistas e pela comissão de controle de infecção hospitalar e na sequência notifica a enfermagem e os médicos internistas para as alterações indicadas, se for o caso.

3.3 Dosagem de biomarcadores

Moniz *et al* (2021) discutiram o papel de biomarcadores da cascata inflamatória como indicadores seguros para o descalonamento de antibióticos, na medida em que podem, em alguns cenários, diminuir a exposição desnecessária à antimicrobianos. Neste cenário, destacam-se a Proteína C Reativa e a Procalcitonina.

A Proteína C Reativa é uma proteína produzida pelo fígado em resposta a processos inflamatórios. Sua principal função fisiológica é atuar como parte do sistema imunológico inato, ajudando na resposta contra infecções e na eliminação de tecidos danificados (Kushner, 2019). A PCR se liga à fosfatidilserina exposta em membranas celulares danificadas ou células apoptóticas, promovendo a fagocitose por células do sistema imune, como os macrófagos. Além disso, a PCR pode ligar-se a componentes de microrganismos patogênicos, facilitando a sua neutralização e remoção pelo sistema imunológico (Olson *et al.*, 2023). Já a Procalcitonina é um pró-hormônio precursor da calcitonina, secretado principalmente pelas células C da glândula tireoide. Em condições normais, seus níveis no sangue são muito baixos, porém aumentam drasticamente em resposta a infecções bacterianas severas e inflamação sistêmica (Schuetz *et al.*, 2017).

Ainda de acordo com Moniz *et al* (2021), a Proteína C Reativa e a Procalcitonina são apresentadas como bons marcadores de uso clínico em infecções agudas. Segundo os autores, a Procalcitonina parece ter um efeito positivo no descalonamento e é considerada segura em pacientes com sepse. No entanto, a literatura atual não recomenda que decisões de descalonamento sejam baseadas exclusivamente nos níveis de Procalcitonina. É essencial considerar uma análise conjunta de dados clínicos, outros biomarcadores e resultados de culturas. Os autores também apontam que a Proteína C Reativa é um biomarcador confiável, mostrando maior sensibilidade à melhora clínica dos pacientes em terapia antimicrobiana. No entanto, é necessário desenvolver protocolos claros para orientar os profissionais no descalonamento com base nesses biomarcadores.

Moradi *et al* (2019) destacam que a Procalcitonina é um biomarcador que se eleva especificamente em resposta a estímulos bacterianos, mas não a virais. Seus níveis aumentam rapidamente após estímulos inflamatórios, dentro de 4 a 6 horas, e têm uma meia-vida curta de 24 horas. Essas características tornam a Procalcitonina um marcador eficaz para ajudar na decisão de descalonamento antibiótico em vários cenários infecciosos, sem comprometer a segurança do paciente. Geralmente, uma redução de 80% nos níveis plasmáticos de Procalcitonina em comparação com a amostra inicial sugere que a terapia antibiótica pode ser interrompida.

Scott & Deresinski (2023) corroboram essa afirmação, apontando que os níveis séricos de Procalcitonina são normalmente $<0,1 \mu\text{g/L}$ em indivíduos saudáveis e que a liberação de Procalcitonina de tecidos fora da glândula tireoide pode ser desencadeada por endotoxinas bacterianas e por citocinas inflamatórias induzidas por infecções bacterianas. Neste cenário, caso a terapia antimicrobiana adotada seja eficiente, os níveis de Procalcitonina normalmente atingem o pico em 24 horas e depois diminuem aproximadamente 50% a cada dia, sendo desencorajado o início e a continuação da terapia antimicrobiana com níveis de Procalcitonina $<0,25 \mu\text{g/L}$. Alguns fatores confundidores devem ser levados em consideração, como o fato de infecções localizadas não elevarem normalmente os níveis desse biomarcador e que algumas condições inflamatórias sistêmicas, como queimaduras graves, traumas e cirurgias de grande porte, podem elevar os níveis séricos de Procalcitonina.

Conforme Christensen *et al.* (2020), a Proteína C Reativa, embora menos específica para infecções bacterianas em comparação com a Procalcitonina, é geralmente mais acessível e econômica. No entanto, os dados de ensaios clínicos sobre o uso da Proteína C Reativa para orientar a duração e o descalonamento da terapia antimicrobiana são limitados. Ainda segundo os autores, a Proteína C Reativa é um reagente de fase aguda amplamente utilizado como indicador de inflamação. Sua resposta aos estímulos é mais lenta que a da Procalcitonina, levando de 12 a 24 horas, e os níveis de Proteína C Reativa normalmente atingem o pico 2 a 3 dias após a exposição aos estímulos. Devido à sua produção ser desencadeada por uma variedade de estímulos, independentemente da etiologia, sua especificidade é relativamente baixa.

Ainda de acordo com a literatura revisada, a utilização de marcadores inflamatórios séricos obtidos de Lavado Bronco Alveolar (LBA) parece ser uma estratégia promissora para se adicionar ao escopo de opções de orientação ao descalonamento. Em pacientes internados por suspeita de infecções do trato respiratório, os níveis de IL-1 β e IL-8 obtidos no LBA apresentaram alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo. Os autores também mencionam que o uso da transcriptômica e da metabolômica está sendo explorado como métodos para caracterizar o DNA bacteriano e os metabólitos do hospedeiro ou patógeno relacionados à origem da infecção. Embora existam várias limitações e poucos estudos sobre o tema, os compostos orgânicos voláteis (COV), obtidos por meio de testes não invasivos, podem se tornar ferramentas promissoras para confirmar ou descartar infecções (Mukhopadhyay *et al.*, 2018).

3.4 Acompanhamento de parâmetros clínicos

A literatura revisada considera, de maneira geral, que o descalonamento da terapia em pacientes internados deve ser guiado com base nos dados dos TRDM e TSA, na evolução clínica geral, no controle do foco infeccioso em pacientes sépticos, nos sinais vitais, nos biomarcadores inflamatórios e em outros dados de exames complementares, como o hemograma (Tabah *et al.*, 2019).

Klompas *et al* (2020) considera que, em cenários de internação por infecções de trato respiratório inferior, é seguro interromper o tratamento com antibióticos assim que os sinais clínicos e laboratoriais se normalizarem, mesmo que isso ocorra após apenas três dias. Os autores elencam quatro parâmetros clínicos-laboratoriais para acompanhamento, com seus devidos valores de normalidade, são eles: temperatura máxima diária $>36^{\circ}\text{C}$ e $<38^{\circ}\text{C}$, frequência respiratória média diária ≤ 22 respirações/minuto, contagem máxima diária de glóbulos brancos $>4.000/\mu\text{L}$ e $<12.000/\mu\text{L}$ e saturação de oxigênio $\geq 95\%$ sem oxigênio suplementar.

De Waele *et al* (2020) sugerem que para pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para tratamento de sepse suspeita ou confirmada, a redução de pontuação no score SOFA nas primeiras 48h a 72h é um indiciador possível para guiar ajustes na duração do curso do antibiótico.

Por fim, Lakbar *et al* (2020) realizaram revisão sistemática que avaliou a redução da terapia antibiótica versus continuação sem redução, em relação aos resultados dos pacientes ou aos perfis de resistência antimicrobiana. O estudo demonstrou que pacientes internados em UTI que apresentam escores APACHE II (sistema de pontuação e estimativas de mortalidade) e SAPS III (escore fisiológico agudo simplificado) menores à admissão, são candidatos ao descalonamento mais frequentemente do que pacientes com maiores pontuações nos mesmos scores.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O descalonamento é frequentemente descrito como a redução do espectro antimicrobiano inicial. Isso pode envolver a substituição de um antimicrobiano de amplo espectro por um de espectro mais estreito, a mudança de uma terapia combinada para uma monoterapia, ou ainda a diminuição da duração total do tratamento. Em outras palavras, trata-se de ajustar adequadamente o antibiótico de acordo com as características biológicas do agente etiológico responsável pelo processo infeccioso, em situações em que há melhora clínica após uma fase inicial mais intensa do tratamento, situação na qual muitas vezes utiliza-se fármacos de amplo espectro de ação. Neste sentido, o descalonamento pode reduzir efeitos adversos e colaterais relacionados ao uso de fármacos, além de possuir vantagens ecológicas, na medida em que reduzem a pressão seletiva na microbiota.

Crítérios adotados para orientação do processo de descalonamento, envolvem: coleta adequada de amostras, com técnica específica para cada sítio infeccioso, realização de testes rápidos de diagnóstico molecular, realização de testes rápidos de sensibilidade antimicrobiana, auditoria de prescrição por equipe multidisciplinar e acompanhamento de parâmetros clínicos e laboratoriais. A observação destes critérios permite o ajuste, suspensão ou continuidade da terapia inicial.

Testes rápidos moleculares são essenciais para o diagnóstico microbiológico, permitindo a identificação rápida e precisa de patógenos, facilitando a seleção imediata de terapias adequadas. Eles promovem o descalonamento de antibióticos, ao possibilitar a redução ou simplificação do tratamento inicial de amplo espectro para uma abordagem mais direcionada.

Na otimização da antibioticoterapia, a avaliação da evolução clínica e de dados laboratoriais, incluindo biomarcadores, assumem especial relevância. A eficácia do tratamento com antibióticos costuma ser observada de maneira rápida, notadamente entre 24 e 72 horas após o início do tratamento. Neste sentido, a presença de melhora significativa com base na evolução clínica geral, no controle do foco séptico, nos sinais vitais, nos biomarcadores inflamatórios, principalmente a Procalcitonina e a Proteína C Reativa, e na pontuação de scores validados como o SOFA, é um bom preditor para orientar o descalonamento da terapia.

Além disso, protocolos de revisão de prescrição por equipes multidisciplinares são fundamentais para a gestão eficiente de antibióticos, na medida em que requerem que os prescritores obtenham aprovação antes de utilizar determinados fármacos, garantindo que

sejam usados apenas quando realmente necessários. Esses protocolos ajudam a identificar e corrigir o uso inadequado de antibióticos, promovendo uma prescrição adequada e baseada em diretrizes clínicas. Além disso, fornecem feedback contínuo aos prescritores, educando-os sobre as melhores práticas e incentivando a melhoria constante na prescrição de antibióticos. Por fim, facilitam a revisão contínua das terapias antimicrobianas, permitindo ajustes e descalonamento quando apropriado, reduzindo assim o uso de antibióticos de amplo espectro.

Apesar de algumas limitações e dificuldades operacionais, como em casos em que a previsão de curso curto de terapia é de 5 a 7 dias, limitando o tempo para ajuste do tratamento com um fármaco de diferentes características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, ou na ausência de uma classificação hierárquica dos antimicrobianos baseada na epidemiologia local, o descalonamento da terapia farmacológica é uma ferramenta crucial para a gestão eficiente de antibióticos em ambiente hospitalar. Isso é especialmente importante no contexto do aumento crescente da resistência aos antimicrobianos.

5. REFERÊNCIAS

BRANDÃO, D.; MADALOSSO, G.; MELO, V. L.; YASSUDA, Y. Y. Infecções relacionadas à assistência à saúde. **BEPA Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 20, p. 1–9, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.57148/bepa.2023.v.20.38520>.

CAMPION, M.; SCULLY, G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-escalation. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 12, p. 647–655, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0885066618762747>.

CHRISTENSEN, I. et al. Hospital physicians' experiences with procalcitonin – implications for antimicrobial stewardship; a qualitative study. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05246-6>.

DE WAELE, J. J. et al. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions—a viewpoint of experts. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 2, p. 236–244, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05871-z>.

HOGAN, C. A. et al. Impact of Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing in Gram-Negative Rod Bacteremia: a Quasi-experimental Study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00360-20>.

KIM, J.-H. et al. Enhanced antimicrobial stewardship based on rapid phenotypic antimicrobial susceptibility testing for bacteraemia in patients with haematological malignancies: a randomized controlled trial. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 1, p. 69–75, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.038>.

KOLLEF, M. H. et al. Timing of antibiotic therapy in the ICU. **Critical Care**, v. 25, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03787-z>.

KONDO, M. et al. Implementation of infectious diseases rapid molecular diagnostic tests and antimicrobial stewardship program involvement in acute-care hospitals. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 5, p. 609–611, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1230>.

KLOMPAS, M. et al. Prevalence of Clinical Signs Within Reference Ranges Among Hospitalized Patients Prescribed Antibiotics for Pneumonia. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 7, p. e2010700, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10700>.

LAKBAR, I. et al. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. **Advances in Therapy**, v. 37, n. 7, p. 3083–3096, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01390-2>.

MACVANE, S. H. et al. Improving outcomes and antibiotic stewardship (IOAS) for patients with Gram-positive bloodstream infections through use of rapid testing: a quasi-experimental multicentre study of the Accelerate PhenoTest™ BC Kit. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 9, p. 2453–2463, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab165>.

MELLO, M. S. de; OLIVEIRA, A. C. Overview of the actions to combat bacterial resistance in large hospitals. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 29, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.3952.3407>.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. de C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>.

MONIZ, P.; COELHO, L.; PÓVOA, P. Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: The Role of Biomarkers, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. **Advances in Therapy**, v. 38, n. 1, p. 164–179, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01558-w>.

MORADI, T. et al. Use of procalcitonin and a respiratory polymerase chain reaction panel to reduce antibiotic use via an EMR alert. **Clinical Infectious Diseases**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1042>.

MUKHOPADHYAY, S.; SENGUPTA, S.; PUOPOLO, K. M. Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 104, n. 3, p. F327–F332, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315412>.

O'NEILL, J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. **Archives of Pharmacy Practice**, v. 7, n. 3, p. 110, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2045-080x.186181>.

PASQUAU-LIAÑO, J. Timing in antibiotic therapy: when and how to start, de-escalate and stop antibiotic therapy. Proposals from a established antimicrobial stewardship program. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 35, supl. 3, p. 102–107, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.37201/req/s03.22.2022>.

PICKENS, C. et al. A multiplex polymerase chain reaction assay for antibiotic stewardship in suspected pneumonia. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 98, n. 4, p. 115179, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115179>.

POOLE, S.; CLARK, T. W. Rapid syndromic molecular testing in pneumonia: The current landscape and future potential. **Journal of Infection**, v. 80, n. 1, p. 1–7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.11.021>.

PORTER, A. M. et al. Comparison of Pharmacist-Directed Management of Multiplex PCR Blood Culture Results with Conventional Microbiology Methods on Effective and Optimal Therapy within a Community Hospital. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.01575-18>.

SANTOS, C. M.; GONZAGA, T.; BORDE, E.; SANTOS. Admissions due to ambulatory care-sensitive conditions (ACSC): an analysis based on socio-demographic characteristics, Brazil and regions, 2010 to 2019. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 25, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720220012>.

SCHIMMEL, J. J. et al. Pneumococcal Urinary Antigen Testing in United States Hospitals: A Missed Opportunity for Antimicrobial Stewardship. **Clinical Infectious Diseases**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz983>.

SCHNEIDER, J. G. et al. Susceptibility Provision Enhances Effective De-escalation (SPEED): utilizing rapid phenotypic susceptibility testing in Gram-negative bloodstream infections and its potential clinical impact. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, supl. 1, p. i16–i23, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dky531>.

SCOTT, J.; DERESINSKI, S. Use of biomarkers to individualize antimicrobial therapy duration: a narrative review. **Clinical Microbiology and Infection**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.026>.

TABAH, A. et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 2, p. 245–265, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>.

TIMSIT, J.-F.; LIPMAN, J.; BASSETTI, M. Antimicrobial de-escalation is part of appropriate antibiotic usage in ICU. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 1039–1042, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05951-5>.

YAMAGUCHI, R. et al. Prospective audit and feedback implementation by a multidisciplinary antimicrobial stewardship team shortens the time to de-escalation of anti-MRSA agents. **PloS One**, v. 17, n. 7, p. e0271812, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271812>.

YUI, S. et al. Assessment of a rapid diagnostic test to exclude bacteraemia and effect on clinical decision-making for antimicrobial therapy. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60072-9>