

Switch therapy da associação de ampicilina e sulbactam em complexo hospitalar do sul do Brasil

Camilla Maciel GOMES¹ , Francieli Zanella LAZARETTO² , Aline Lins CAMARGO³ 

¹Curso de Farmácia Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, ²Serviço de Farmácia Clínica Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, ³Departamento de Farmacociências Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul

Autor correspondente: Gomes CM camillamacielg@gmail.com

Submetido em: 19-09-2021 Reapresentado em: 24-10-2021 Aceito em: 24-10-2021

Revisão por pares: Gisele da Silveira Lemos e revisor cego

Resumo

Objetivo: Identificar a frequência de intervenções farmacêuticas realizadas e aceitas pelas equipes médicas e a redução de custos gerada pelo *switch therapy* da associação de ampicilina e sulbactam para a associação de amoxicilina e clavulanato de potássio em pacientes adultos de um complexo hospitalar. **Métodos:** Estudo observacional do tipo transversal, baseado na avaliação de pacientes adultos em uso endovenoso da associação de ampicilina e sulbactam por mais de três dias, no período de abril a junho de 2021. A amostragem foi feita por conveniência. As intervenções sugerindo a alteração para o comprimido da associação de amoxicilina e clavulanato de potássio foram realizadas por meio de alerta padrão e evolução no prontuário eletrônico dos pacientes elegíveis. O aceite foi verificado pelo acompanhamento de nova prescrição. Caso não fosse aceita, uma nova intervenção era realizada em 48 horas. A redução de custos foi calculada com base no custo médio de medicamentos e materiais médicos, disponível no sistema informatizado da instituição. Os dados coletados foram analisados por meio de estatística descritiva. **Resultados:** Um total de 322 pacientes foram avaliados, dos quais 174 (54,0%) foram considerados elegíveis para a *switch therapy*. Foram realizadas 226 intervenções farmacêuticas, das quais 14 (6,2%) foram aceitas pelas equipes médicas, gerando uma economia de US\$912,56. **Conclusões:** As intervenções farmacêuticas recomendando a *switch therapy* da associação de ampicilina e sulbactam tiveram baixa adesão das equipes médicas, mas, apesar disso, apresentaram um potencial significativo de redução de custos. Para obtenção de melhores resultados, faz-se necessário promover a educação do corpo clínico e aprimorar a comunicação entre farmacêuticos e médicos.

Palavras chave: antibacterianos; gestão de antimicrobianos; serviço de farmácia hospitalar; ampicilina; sulbactam; combinação amoxicilina e clavulanato de potássio.

Switch therapy of the association of ampicillin and sulbactam in a hospital complex in southern Brazil

Abstract

Objective: To identify the frequency of pharmaceutical interventions performed and accepted by the physicians and the cost savings generated by the switch therapy of the association of ampicillin and sulbactam to the association of amoxicillin and potassium clavulanate in adult patients in a hospital complex. **Methods:** Observational cross-sectional study, based on the assessment of adult patients in intravenous use of the association of ampicillin and sulbactam for more than three days, from April to June 2021. Sampling was done for convenience. Interventions suggesting the change to the tablet of the association of amoxicillin and potassium clavulanate were performed through standard alert and evolution in the electronic health record of eligible patients. Acceptance was verified by follow-up of the new prescription. If not accepted, a new intervention was performed in 48 hours. Cost savings were calculated based on the average cost of medicines and medical supplies, available on the institution's computerized system. The collected data were analyzed using descriptive statistics. **Results:** A total of 322 patients were evaluable, of which 174 (54,0%) were considered eligible for the switch therapy. A total of 226 pharmaceutical interventions were performed, in which 14 (6,2%) were accepted by the physicians, generating savings of US\$912,56. **Conclusions:** Pharmaceutical interventions recommending the switch therapy of the association of ampicillin and sulbactam had low adherence by the physicians, but, despite this, they presented a significant potential for cost savings. To obtain better results, it is necessary to promote the education of the clinical staff and improve communication between pharmacists and physicians.

Keywords: anti-bacterial agents; antimicrobial stewardship; pharmacy service, hospital; ampicillin; sulbactam; amoxicillin-potassium clavulanate combination.



Introdução

O uso inadequado de antimicrobianos favorece o aumento da resistência microbiana e dos custos associados ao tratamento, portanto, o controle de prescrições e consumo deste grupo de medicamentos é imprescindível.¹ O monitoramento dos antimicrobianos é realizado por meio do programa de *stewardship*, um conjunto de intervenções com o intuito de garantir o uso adequado dos antimicrobianos a partir do fármaco, dose, frequência, via de administração e duração de tratamento escolhidos.²

Os farmacêuticos, como parte da equipe multiprofissional, são integrantes do programa de *stewardship* e atuam de diversas formas, a fim de otimizar o uso dos antimicrobianos: seja por meio de ajuste de dose, alerta de duplicidade terapêutica, adequação do tempo de tratamento e/ou sugestão de troca da terapia endovenosa para a oral.³ A mudança de via de administração pode ocorrer de três modos: terapia sequencial, *switch therapy* ou *step-down therapy*.⁴ A terapia sequencial é a substituição de um medicamento parenteral para a sua forma farmacêutica oral, enquanto a *switch therapy* é a transição para um fármaco oral equivalente, da mesma classe e potência.⁴ A *step-down therapy* é a alteração de um medicamento endovenoso para um medicamento oral de outra classe ou da mesma classe, mas do qual a dose, frequência e espectro de ação podem ser distintos.⁴

A conversão do antimicrobiano injetável para oral é uma prática efetiva e segura que deve ser realizada com medicamentos que apresentem boa biodisponibilidade e tolerância.^{5,6} Recomenda-se que a avaliação da possibilidade de troca da via de administração ocorra de 48 a 72 horas após o início da terapia endovenosa.⁷ Os critérios de elegibilidade para esta alteração devem ser estabelecidos por cada instituição, mas, usualmente, consistem na capacidade de ingerir e absorver o fármaco, boa cooperação do paciente, ausência de febre e vômito e melhora na contagem de leucócitos.^{4,7}

A transição da terapia parenteral para oral proporciona vantagens para o paciente: maior conforto, menor risco de eventos adversos relacionados ao tratamento endovenoso, como tromboflebite, e possibilidade de tratamento domiciliar, oportunizando a alta hospitalar.^{8,9} Além disso, também agrega benefícios para o serviço de saúde, como redução de custos (antimicrobianos orais geralmente são mais baratos e não necessitam de materiais médicos para o uso), redução do período de internação hospitalar, redução do tempo de preparo e administração do medicamento e menor risco de erros de medicação, uma vez que medicamentos injetáveis apresentam maior risco de erros durante seu preparo e administração.⁸⁻¹⁰

O início da terapia antimicrobiana ocorre, comumente, com medicamentos parenterais, a fim de controlar a gravidade da infecção e evitar um desfecho fatal.¹¹ No entanto, uma vez que o quadro clínico do paciente se estabiliza, o uso do antimicrobiano endovenoso pode não ser mais necessário, possibilitando a troca para uma forma farmacêutica oral.¹¹ A Organização Mundial de Saúde classifica o emprego excessivo de formas farmacêuticas injetáveis, quando apresentações orais seriam mais adequadas, como uso irracional de medicamentos.¹² Logo, a via oral deve ser priorizada, quando possível, uma vez que esta estratégia não altera o sucesso terapêutico, aumenta a segurança do paciente e reduz os custos com o tratamento.^{3,13,14}

A intervenção recomendando a alteração da via de administração do antimicrobiano é, usualmente, iniciada por farmacêuticos.¹⁴ No estudo de Sallach-Ruma e colaboradores (2015), 52,0% das intervenções farmacêuticas realizadas foram aceitas pelas equipes médicas, gerando

uma economia de US\$5.242,00.⁶ Em outra pesquisa desenvolvida por Babonji e colaboradores (2021), os farmacêuticos analisaram os pacientes em uso de 17 medicamentos, dos quais 10 eram antimicrobianos.¹⁰ Das intervenções realizadas, 23,4% foram aceitas pelos médicos, acarretando uma economia de US\$13.589,50, da qual os antimicrobianos representam 93,5% do valor.¹⁰ Neste contexto, o objetivo do estudo foi identificar a frequência de intervenções farmacêuticas realizadas e aceitas pelas equipes médicas e a redução de custos gerada pela *switch therapy* da associação de ampicilina e sulbactam para a associação de amoxicilina e clavulanato de potássio em pacientes adultos de um complexo hospitalar.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal realizado em um complexo hospitalar de ensino, no estado do Rio Grande do Sul. Composto por nove unidades assistenciais (sete na cidade de Porto Alegre) e mais de 1200 leitos, realiza mais de 6 milhões de atendimentos ao ano, onde 69,0% dos pacientes são provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS).¹⁵

A ampicilina e a amoxicilina são penicilinas de amplo espectro, já o sulbactam e o clavulanato de potássio são inibidores de β -lactamase.¹⁶ A recomendação da *switch therapy* da associação de ampicilina e sulbactam para a associação de amoxicilina e clavulanato de potássio foi sugerida pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da instituição em estudo, sendo realizada por farmacêuticos clínicos.

O serviço de farmácia clínica das unidades assistenciais de Porto Alegre, composto por 4 farmacêuticas e 4 residentes de Farmácia, atua no programa de *stewardship* de diversos antimicrobianos. Para este estudo, os pacientes em uso endovenoso da associação de ampicilina e sulbactam foram acompanhados no período de abril a junho de 2021, por meio de um relatório diário que indica os pacientes em utilização deste medicamento por mais de três dias.

Pacientes internados nas unidades assistenciais de Porto Alegre, exceto o hospital geral pediátrico e em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), foram avaliados quanto à possibilidade de alteração para o comprimido da associação de amoxicilina e clavulanato de potássio. Portanto, a amostragem foi feita por conveniência. Pacientes que completaram três dias de uso do antimicrobiano parenteral ao longo do final de semana ou feriado eram analisados no dia útil subsequente.

As duas unidades assistenciais no interior do estado não foram incluídas, pois são diferentes equipes médicas e de farmacêuticos. O hospital geral pediátrico foi excluído, devido à dificuldade de deglutição dos pacientes. Além disso, as UTIs também foram excluídas, pois no estudo de Locatelli e colaboradores (2020), realizado no mesmo complexo hospitalar, houve um baixo percentual de pacientes elegíveis para a troca do antimicrobiano endovenoso para oral, devido à gravidade do quadro clínico dos mesmos.¹⁷

Os pacientes foram categorizados como “elegíveis” ou “não elegíveis” para a troca da via de administração do tratamento pelo serviço de farmácia clínica, conforme os parâmetros acordados com a SCIH. Foram considerados elegíveis os pacientes que apresentaram boa aceitação oral da dieta, temperatura axilar inferior a 38°C e ausência de vômitos nas últimas 24 horas. Estas informações foram verificadas no prontuário eletrônico do paciente, assim como as seguintes variáveis: idade, sexo, se oriundo do SUS, resultado do teste para a doença do coronavírus



2019 (COVID-19), motivo de uso do antimicrobiano, resultado da cultura microbiológica, contagem de leucócitos e dosagem de proteína C-reativa (PCR), no começo e durante o tratamento. A melhora na contagem de leucócitos e dosagem de PCR após o início da terapia endovenosa, não foi considerada como critério para indicação de troca para terapia oral no presente estudo, pois estes parâmetros não estavam presentes em frequência constante para comparação entre os pacientes. O serviço de farmácia clínica, responsável pelas intervenções, não teve autonomia para solicitar exames laboratoriais, assim como para alterar o antimicrobiano.

A intervenção era realizada no tratamento dos pacientes elegíveis por uma das farmacêuticas clínicas ou residentes de Farmácia da instituição. A recomendação da *switch therapy* era feita por envio de alerta para a equipe médica, por meio do sistema informatizado da instituição, e registro da evolução. O alerta consiste num texto padrão e curto que se sobrepõe à tela, por 24 horas, quando a equipe médica acessa o prontuário eletrônico do paciente. No texto era sugerido que a equipe médica avaliasse a possibilidade de troca para o comprimido da associação de amoxicilina e clavulanato de potássio. A evolução possuía mais detalhes sobre a intervenção, com o intuito de permanecer como registro no prontuário do paciente. O aceite era verificado pelo acompanhamento de nova prescrição com o comprimido da associação de amoxicilina e clavulanato de potássio. Caso não fosse aceita e o paciente continuasse em uso endovenoso do antimicrobiano, uma nova intervenção era realizada em 48 horas.

A redução de custos gerada pelas intervenções aceitas foi calculada com base no custo médio de medicamentos e materiais médicos, disponível no sistema informatizado do complexo hospitalar. Os valores foram convertidos para dólar dos Estados Unidos por meio do conversor de moedas *online* do Banco Central do Brasil na data de 1º de julho de 2021 (US\$1,00 = R\$5,005501). O valor da terapia endovenosa abrange a posologia prescrita e o custo de cada administração da associação de ampicilina e sulbactam (pó liofilizado e materiais médicos necessários). O valor da terapia oral envolve a posologia prescrita e o custo de cada comprimido da associação de amoxicilina e clavulanato de potássio. Estes custos são especificados na Tabela 1. A duração do tratamento

endovenoso e oral foram registradas, a fim de calcular a redução de custos total para cada paciente.

Foi estimada a redução de custos que ocorreria caso todas as intervenções fossem aceitas (intervenções aceitas somadas às intervenções recusadas), considerando que as intervenções recusadas teriam alteração para um comprimido da associação de amoxicilina e clavulanato de potássio três vezes ao dia, conforme recomendado em literatura e observado na prática assistencial.¹⁸ Além disso, a duração hipotética do tratamento por via oral foi estabelecida com início um dia após a primeira intervenção e fim no último dia de uso do antimicrobiano endovenoso.

Foram coletados, em tabela do Google Planilhas, os dados registrados pelo serviço de farmácia clínica sobre as intervenções realizadas. Com o intuito de controlar vieses de aferição, a coleta de dados foi realizada por uma das pesquisadoras, com treinamento específico.

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva com o emprego do *software* SPSS versão 25.0. As variáveis categóricas foram descritas pela frequência absoluta e relativa e as variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis com distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão e, caso contrário, como mediana e intervalo interquartil. A redução de custos gerada pelas intervenções aceitas e a estimativa de redução de custos caso todas as intervenções fossem aceitas foram descritas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram comparadas entre os pacientes por meio do teste qui-quadrado de Pearson. A comparação da idade dos pacientes foi realizada através do teste U de Mann-Whitney, conforme a distribuição dos dados, assim como a comparação da redução de custos diária e total. A comparação da contagem de leucócitos e dosagem de PCR no início e durante o tratamento endovenoso foi realizada utilizando-se o teste de Wilcoxon. Foram considerados significativos os resultados cujo $p < 0,05$.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), de acordo com o parecer nº 40554720.1.0000.5345, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do complexo hospitalar em estudo, de acordo com o parecer nº 40554720.1.3001.5335.

Tabela 1. Custo de cada administração endovenosa da associação de ampicilina e sulbactam (medicamento e materiais médicos necessários) e de cada administração oral da associação de amoxicilina e clavulanato de potássio

Administração	Medicamento/material	Custo ¹ (US\$)	Custo/adm (US\$)
Endovenosa de ampicilina 1000 mg + sulbactam 500 mg	Ampicilina 1000 mg + sulbactam 500 mg pó injetável	1,68	
	Agulha descartável	0,03	
	Seringa descartável 10 mL	0,06	
	Duas seringas de 5 mL preenchidas com SF0,9% ²	0,60	3,23
	Água para injeção 10 mL	0,06	
	Equipo para infusão	0,37	
	Custo médio diluentes (SF0,9% 100 mL e SG5% 100 mL)	0,43	
	Ampicilina 2000 mg + sulbactam 1000 mg pó injetável	4,05	
Endovenosa de ampicilina 2000 mg + sulbactam 1000 mg	Agulha descartável	0,03	
	Seringa descartável 10 mL	0,06	
	Duas seringas de 5 mL preenchidas com SF0,9% ²	0,60	5,60
	Água para injeção 10 mL	0,06	
	Equipo para infusão	0,37	
	Custo médio diluentes (SF0,9% 100 mL e SG5% 100 mL)	0,43	
Oral de amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg	Comprimido de amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg	0,21	0,21

¹Custo médio das últimas compras realizadas; ²Utilizadas para *flushing* de cateteres; adm: administração; SF0,9%: soro fisiológico 0,9%; SG5%: soro glicosado 5%.

Resultados

Um total de 322 pacientes adultos em uso endovenoso da associação de ampicilina e sulbactam foram avaliados. Cento e setenta e quatro (54,0%) pacientes foram considerados elegíveis para a *switch therapy*, enquanto 148 pacientes (46,0%) foram classificados como não elegíveis. As características da amostra são demonstradas na Tabela 2. Cento e quarenta e oito pacientes foram categorizados como não elegíveis: 123 (83,1%) não apresentaram boa aceitação oral da dieta, 3 (2,0%) apresentaram temperatura axilar superior a 38°C, 6 (4,1%) apresentaram vômito e 16 (10,8%) não foram habilitados por outros motivos, como uso de amoxicilina antes do início da terapia endovenosa, bactéria

resistente à associação de ampicilina e sulbactam e plano de intervenção cirúrgica. Quanto à comparação entre os pacientes elegíveis e não elegíveis, houve uma diferença significativa entre as idades ($p = 0,005$), sendo superior nos pacientes não elegíveis, e entre diagnóstico positivo para COVID-19 ($p = 0,029$), sendo superior nos pacientes elegíveis.

Do total de pacientes em terapia parenteral com o antimicrobiano, apenas 68 (21,1%) apresentaram cultura microbiológica com crescimento bacteriano. Foi possível isolar duas bactérias na cultura de sete pacientes e três bactérias na cultura de um paciente. Os outros 60 pacientes tiveram apenas uma bactéria isolada, totalizando 77 identificações. As bactérias identificadas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos pacientes adultos elegíveis e não elegíveis para a *switch therapy* da associação de ampicilina e sulbactam em complexo hospitalar do sul do Brasil, no período de abril a junho de 2021.

Informações	Total N = 322	Pacientes elegíveis N = 174	Pacientes não elegíveis N = 148	Valor p
Idade (anos) mediana (IIQ)	65 (54,00 a 75,00)	64 (47,75 a 72,00)	68 (57,00 a 77,75)	0,005 ²
Sexo feminino⁴ n (%)	165 (51,2)	91 (52,3)	74 (50,0)	0,681 ³
Internação pelo SUS n (%)	144 (44,7)	70 (40,2)	74 (50,0)	0,079 ³
Diagnóstico positivo para COVID-19 n (%)	27 (8,4)	20 (11,5)	7 (4,7)	0,029 ³
Motivo de uso n (%)				
Infecção respiratória	72 (22,4)	41 (23,6)	31 (20,9)	
Infecção do trato urinário	62 (19,3)	37 (21,3)	25 (16,9)	
Profilaxia cirúrgica	54 (16,8)	29 (16,7)	25 (16,9)	
Infecção de pele	32 (9,9)	24 (13,8)	8 (5,4)	
Infecção gastrointestinal	26 (8,1)	12 (6,9)	14 (9,5)	
Infecção do pâncreas, fígado ou vesícula biliar	23 (7,1)	11 (6,3)	12 (8,1)	0,079 ³
Infecção de foco indefinido	14 (4,3)	6 (3,4)	8 (5,4)	
Bacteremia	11 (3,4)	5 (2,9)	6 (4,1)	
Outros ¹	11 (3,4)	2 (1,1)	9 (6,1)	
Sepse	10 (3,1)	3 (1,7)	7 (4,7)	
Infecção pélvica	7 (2,2)	4 (2,3)	3 (2,0)	
Cultura microbiológica n (%)				
Uso empírico com cultura em andamento	77 (23,9)	38 (21,8)	39 (26,3)	
Ausência de crescimento bacteriano	77 (23,9)	52 (29,9)	25 (16,9)	
Crescimento bacteriano	68 (21,1)	30 (17,2)	38 (25,7)	
Total de identificações	77	32	45	
<i>E. coli</i>	32 (41,6)	18 (56,2)	14 (31,1)	
<i>Enterococcus spp.</i>	13 (16,9)	5 (15,6)	8 (17,8)	
<i>Staphylococcus spp.</i>	9 (11,7)	3 (9,4)	6 (13,3)	
<i>Klebsiella spp.</i>	7 (9,1)	2 (6,2)	5 (11,1)	
<i>P. mirabilis</i>	4 (5,2)	-	4 (8,9)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	3 (3,9)	1 (3,1)	2 (4,4)	0,060 ³
<i>Streptococcus spp.</i>	2 (2,6)	2 (6,2)	-	
<i>S. marcescens</i>	2 (2,6)	-	2 (4,4)	
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (1,3)	-	1 (2,2)	
<i>P. aeruginosa</i>	1 (1,3)	-	1 (2,2)	
<i>Corynebacterium spp.</i>	1 (1,3)	-	1 (2,2)	
<i>A. hydrophila</i>	1 (1,3)	-	1 (2,2)	
<i>R. ornithinolytica</i>	1 (1,3)	1 (3,1)	-	
Profilaxia cirúrgica	54 (16,8)	29 (16,7)	25 (16,9)	
Uso empírico sem solicitação de cultura	46 (14,3)	25 (14,4)	21 (14,2)	

¹Infecção bucal, infecção dentária, osteomielite, endocardite, tromboflebite e mediastinite; ²Teste U de Mann-Whitney; ³Teste qui-quadrado de Pearson; IIQ: intervalo interquartil; SUS: Sistema Único de Saúde, COVID-19: doença do coronavírus 2019. ⁴variável dicotômica para a qual foram indicadas informações somente de uma das categorias.

Dos 322 pacientes avaliados, 201 (62,4%) tiveram a contagem de leucócitos e dosagem de PCR testadas no começo e durante o tratamento. A contagem de leucócitos (valor de referência de 3.600 a 11.000/ μ L) mediana no começo da terapia endovenosa foi de 11.740/ μ L (7.610 a 15.495), enquanto durante foi de 9.030/ μ L (6.320 a 12.300), com uma diferença significativa ($p < 0,001$) e redução de 23,1%. A dosagem de PCR (valor de referência de até 3 mg/mL) mediana no começo do uso do antimicrobiano foi de 108,51 mg/L (39,88 a 197,88), ao passo que durante foi de 79,78 mg/L (36,55 a 142,79), com uma diferença significativa ($p < 0,001$) e decréscimo de 26,5%.

A frequência das intervenções farmacêuticas realizadas e seus desfechos são apresentados na Figura 1.

Pacientes que tiveram o tratamento substituído para o comprimido da associação de amoxicilina e clavulanato de potássio apresentaram idade mediana de 65,50 (53,50 a 70,00) anos, 11 (78,6%) eram do sexo feminino, 3 (21,4%) eram provenientes do SUS e 3 (21,4%) foram diagnosticados com COVID-19. Quanto à motivação de uso do antimicrobiano, 6 (42,9%) pacientes estavam com infecção respiratória, 4 (28,6%) com infecção do trato urinário, 3 (21,4%) com infecção de pele e 1 (7,1%) com infecção pélvica. Sete (50,0%) culturas microbiológicas estavam em andamento, 6 (42,9%) não obtiveram crescimento bacteriano e em 1 (7,1%) cultura foi possível identificar a bactéria *E. coli*. A contagem de leucócitos e dosagem de PCR foram testadas no começo e durante o tratamento de 8 (57,1%) dos 14 pacientes com intervenções aceitas: 4 (50,0%) obtiveram redução da contagem de leucócitos e dosagem de PCR, 2 (25,0%) apresentaram redução apenas da contagem de leucócitos e 2 (25,0%) tiveram redução apenas da dosagem de PCR.

Entre o grupo de pacientes com intervenções aceitas e pacientes com intervenções recusadas houve apenas diferença significativa ($p = 0,012$) no número de culturas microbiológicas em andamento, sendo superior nos pacientes com intervenções recusadas.

A redução de custos diária por paciente referente à alteração da terapia endovenosa para oral apresenta média de US\$19,79 (\pm

3,51) e a redução de custos total por paciente apresenta média de US\$65,18 (\pm 38,79). Ao todo, foram economizados US\$912,56 com as intervenções aceitas.

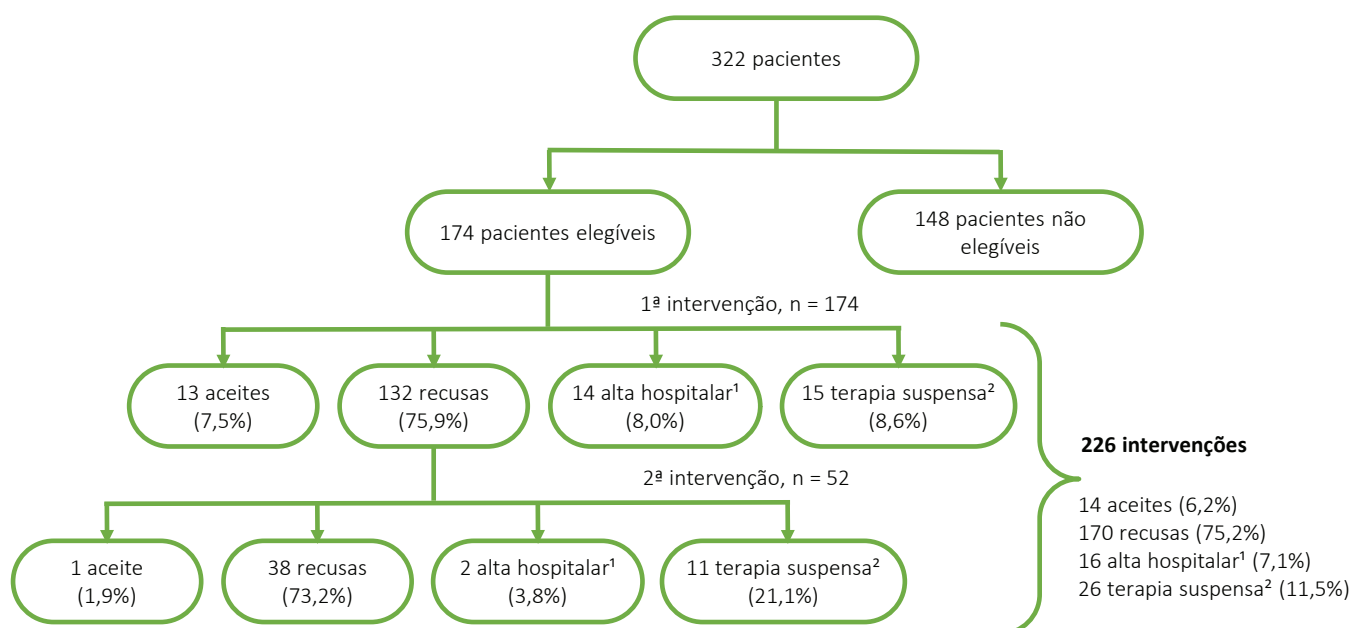
Caso todas as recomendações de troca de via de administração do tratamento fossem aceitas (intervenções aceitas somadas às intervenções recusadas), a redução de custos diária por paciente teria média de US\$19,69 (\pm 4,28) e a redução de custos total por paciente teria média de US\$81,56 (\pm 88,55). Estima-se que seriam economizados US\$11.907,25 com a *switch therapy* deste antimicrobiano no período de estudo, equivalente a uma economia mensal de US\$3.969,08.

Discussão

Verificou-se que a intervenção farmacêutica recomendando a *switch therapy* da associação de ampicilina e sulbactam para a associação de amoxicilina e clavulanato de potássio foi realizada na terapia de aproximadamente metade dos pacientes em uso endovenoso do antimicrobiano. O principal motivo pelo qual os pacientes foram considerados como não elegíveis foi por não apresentarem boa aceitação oral da dieta. As intervenções aceitas pelas equipes médicas não foram expressivas, mas geraram uma economia de US\$912,56 ao longo dos 3 meses em estudo, que poderia chegar a US\$11.907,25, se todas as intervenções fossem aceitas. Os resultados deste estudo indicam o potencial para realização da *switch therapy* e a necessidade de mudança cultural para que esta otimização da terapia antimicrobiana seja incorporada na prática assistencial.

O percentual de pacientes elegíveis à mudança da via de administração do antimicrobiano (54,0%) é similar ao observado no estudo de Berrevoets e colaboradores (2017), no qual 52,0% dos pacientes estavam aptos para a terapia oral.⁵ Os principais motivos de uso do antimicrobiano foram infecções respiratórias e infecções do trato urinário, semelhante aos achados do estudo de Bonella e colaboradores (2016).¹⁹

Figura 1. Frequência de intervenções farmacêuticas recomendando a *switch therapy* da associação de ampicilina e sulbactam e seus desfechos em complexo hospitalar do sul do Brasil, no período de abril a junho de 2021.



¹Paciente recebeu alta hospitalar após realização da intervenção; ²Terapia endovenosa com a associação de ampicilina e sulbactam foi suspensa após realização da intervenção

Em pesquisa desenvolvida por Shrayteh e colaboradores (2014), a alteração da via de administração do antimicrobiano foi realizada mais vezes em pacientes que tiveram a bactéria causadora da infecção identificada ($p = 0,035$).²⁰ Portanto, o baixo percentual de pacientes com identificação do patógeno no presente estudo (21,1%) pode ter contribuído para a baixa adesão das intervenções. Isto justifica o fato de que mais pacientes com intervenções recusadas estavam com cultura microbiológica em andamento no momento da coleta de dados ($p = 0,012$).

Enquanto 6,2% das intervenções farmacêuticas sugerindo a *switch therapy* foram aceitas pelas equipes médicas, 75,2% foram recusadas. Os resultados assemelham-se com o estudo de Bonella e colaboradores (2016), também realizado por meio de alerta no prontuário eletrônico do paciente e em um hospital brasileiro, no qual 5,7% dos tratamentos foram convertidos para a via oral e 70,2% foram mantidos por via endovenosa.¹⁹

Existem diversos obstáculos quanto à transição do antimicrobiano injetável para o oral: muitos médicos não conhecem todos os benefícios relacionados a esta prática ou acreditam que os pacientes que fazem uso endovenoso do medicamento apresentam melhor resposta clínica.⁸ Além disso, há uma certa apreensão que ocorram eventos adversos após a mudança, devido à inexperiência clínica com esta estratégia.²¹ Portanto, a educação e o treinamento continuado são fundamentais para uma maior anuência desta e outras ações do programa de *stewardship* de antimicrobianos.³

Os estudos de Berrevoets e colaboradores (2017), Mouwen e colaboradores (2020) e Sze e Kong (2017) proporcionaram ações educativas para os médicos antes da implementação das intervenções sugerindo a troca da via de administração dos antimicrobianos.^{5,22,23} Os percentuais de aceite foram: 73,8%, 83,9% e 97,4%, respectivamente.^{5,22,23} Diante disso, a taxa de adesão do presente estudo poderia ter sido maior se fossem realizados programas educacionais e discussões com o corpo clínico da instituição.¹³

Todavia, também existem empecilhos organizacionais para a realização desta atividade, como tempo insuficiente dos médicos para a revisão diária da terapia endovenosa prescrita para cada paciente.²⁴ O presente estudo foi realizado em um complexo hospitalar de ensino e grande porte, onde há dificuldade na comunicação e aderência aos protocolos e rotinas assistenciais, devido ao grande número de profissionais envolvidos e à alta rotatividade destes. Além disso, a sugestão da *switch therapy* não ocorre por contato presencial ou telefônico e o farmacêutico não está presente nas unidades de internação para realizar a intervenção. O estresse, exaustão e sobrecarga dos profissionais de saúde diante da pandemia da COVID-19 podem ter contribuído para a baixa aceitação das intervenções, assim como a fadiga de alertas em prontuários eletrônicos.^{25,26}

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2017) aponta a redução de custos como um indicador significativo para os programas de *stewardship* de antimicrobianos.³ Com base na amostra de pacientes nos 3 meses em estudo, a economia anual caso todas as sugestões de *switch therapy* da associação de ampicilina e sulbactam fossem aceitas seria de US\$47.628,96, o que gera um impacto positivo para o complexo hospitalar em análise, tendo em vista seu caráter filantrópico. Este valor é referente à *switch therapy* de apenas um medicamento, mas há oportunidade de o farmacêutico atuar na conversão do tratamento endovenoso para oral de outros antimicrobianos e classes terapêuticas, como antiulcerosos e anti-epiléticos.⁴ Apesar de não ser possível comparar

a economia gerada com os demais estudos, devido à variação local e temporal de valor, a redução de custos é uma das grandes vantagens da troca da via de administração de antimicrobianos.^{3,9}

A limitação do estudo consiste no fato de que os dados foram coletados a partir do prontuário eletrônico dos pacientes, no qual podem ocorrer inconsistências de registros, como, por exemplo, na temperatura axilar do paciente.

Acredita-se que este estudo traz contribuições para outros serviços, uma vez que o protocolo utilizado pode ser implementado em outros hospitais que utilizam prontuário eletrônico, além de poder ser realizado com outros medicamentos equivalentes. Esta prática não agrega custos adicionais para as instituições que possuem o serviço de farmácia clínica e é fácil de ser reproduzida.

Conclusão

Apenas um percentual dos pacientes em uso de antimicrobiano endovenoso será elegível para a *switch therapy*. Diante disso, é fundamental que a intervenção realizada seja assertiva, para que ocorra o aceite médico. No presente estudo, as intervenções farmacêuticas recomendando a *switch therapy* da associação de ampicilina e sulbactam tiveram baixa adesão das equipes médicas, mas, apesar disso, apresentaram um potencial significativo de redução de custos.

Para obtenção de melhores resultados, faz-se necessário implementar e divulgar um protocolo institucional, a fim de conscientizar as equipes envolvidas neste processo, promover a educação do corpo clínico e aprimorar a comunicação entre farmacêuticos e médicos. Cada hospital deve buscar alternativas que se adequem a sua realidade para atingir uma alta taxa de aceitação das intervenções.

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

Colaboradores

CMG, FZL e ALC: análise e interpretação de dados, redação do artigo e aprovação da versão final a ser publicada e responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Agradecimentos

Às farmacêuticas do serviço de farmácia clínica da ISCMPA pelo apoio e ajuda durante a coleta de dados, às instituições UFCSA e ISCMPA por possibilitarem a realização da pesquisa.

Declaração de conflitos de interesses

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. World Health Organization. Antibiotic resistance. Available in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Accessed on: 26th July 2021.



2. Fishman N. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):322-327. DOI: 10.1086/665010.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde e Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Diretriz nacional para elaboração de programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos em serviços de saúde. Brasília: Anvisa; 2017. Available in: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc411b-7a0e49-6448880a4d?version=0.0#~:text=Nesse%20sentido%2C%20a%20Ag%C3%AAncia%20Nacional,gerenciamento%20do%20uso%20de%20antimicrobianos](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc411b-7a0e49-6448880a4d?version=0.0#~:text=Nesse%20sentido%2C%20a%20Ag%C3%AAncia%20Nacional,gerenciamento%20do%20uso%20de%20antimicrobianos.). Accessed on: 24th Sept 2021.
4. Kuper KM. Intravenous to oral therapy conversion. In: Murdaugh LB (ed). *Competence assessment tools for health-system pharmacies*, 4. ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2008: 347-360.
5. Berrevoets MA, Pot JHL, Houterman AE, *et al.* An electronic trigger tool to optimise intravenous to oral antibiotic switch: a controlled, interrupted time series study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6(1):1-8. DOI: 10.1186/s13756-017-0239-3.
6. Sallach-Ruma R, Nieman J, Sankaranarayanan J, *et al.* Correlates and economic and clinical outcomes of an adult IV to PO antimicrobial conversion program at an academic medical center in midwest United States. *J Pharm Pract.* 2015;28(3):238-248. DOI: 10.1177/0897190013516367.
7. Akhloufi H, Hulscher M, Melles DC, *et al.* Development of operationalized intravenous to oral antibiotic switch criteria. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):543-546. DOI: 10.1093/jac/dkw470.
8. Béique L, Zvonar R. Addressing concerns about changing the route of antimicrobial administration from intravenous to oral in adult inpatients. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68(4):318-326. DOI: 10.4212/cjhp.v68i4.1472.
9. Cunha CB. Antimicrobial stewardship program perspective: IV-to-PO switch therapy. *R I Med J.* 2018;101(5):31-34.
10. Babonji A, Darwesh B, Al-Alwai M. Implementation of pharmacist-managed early switch from intravenous to oral therapy using electronic identification at a tertiary academic hospital. *Saudi Pharm J.* 2021;29(4):324-336. DOI: 10.1016/j.jsps.2021.03.006.
11. Chandrasekhar D, PokkaVayalil V. Cost minimization analysis on IV to oral conversion of antimicrobial agent by the clinical pharmacist intervention. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2018;7(1):60-65. DOI: 10.1016/j.cegh.2018.01.001.
12. World Health Organization. Promoting rational use of medicines. Available in: <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines>. Accessed on: 2nd Aug 2021.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso racional de antimicrobianos e a resistência microbiana. Available in: https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/uso_estrategias8.htm. Accessed on: 23rd July 2021.
14. Center for Disease Control and Prevention: The National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available in: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>. Accessed on: 23rd Sept 2020.
15. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Sobre a Santa Casa. Available in: <https://www.santacasa.org.br/pagina/sobre-a-santa-casa>. Accessed on: 4th Oct 2020.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Antimicrobianos - bases teóricas e uso clínico. Available in: https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/penicilinas5.htm. Accessed on: 9th Sept 2021.
17. Locatelli DL, Blatt CR, Werlang MC. Conversion of intravenous to oral antibiotic therapy in an adult intensive care unit. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude.* 2020;11(3):0444. DOI: 10.30968/rbfhss.2020.113.0444.
18. Epocrates. Amoxicillin/clavulanate. Available in: <https://online.epocrates.com/drugs/41901/amoxicillin-clavulanate/Adult-Dosing>. Accessed on: 11th July 2021.
19. Bonella GF, Fontes AMDS, Jorge MT, *et al.* Assessment of an intervention aimed at early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in a Brazilian University hospital. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(5):462-467. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.07.002.
20. Shrayteh ZM, Rahal MK, Malaeb, DN. Practice of switch from intravenous to oral antibiotics. *Springerplus.* 2014;3(1):1-8. DOI: 10.1186/2193-1801-3-717.
21. Broom J, Broom A, Adams K, *et al.* What prevents the intravenous to oral antibiotic switch? A qualitative study of hospital doctors' accounts of what influences their clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(8):2295-2299. DOI: 10.1093/jac/dkw129.
22. Mouwen AMA, Dijkstra JA, Jong E, *et al.* Early switching of antibiotic therapy from intravenous to oral using a combination of education, pocket-sized cards and switch advice: A practical intervention resulting in reduced length of hospital stay. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(1):105769. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.07.020.
23. Sze WT, Kong MC. Impact of printed antimicrobial stewardship recommendations on early intravenous to oral antibiotics switch practice in district hospitals. *Pharm Pract (Granada).* 2018;16(2):855. DOI: 10.18549/PharmPract.2018.02.855.
24. Warburton J, Hodson K, James, D. Antibiotic intravenous-to-oral switch guidelines: barriers to adherence and possible solutions. *Int J Pharm Pract.* 2014;22(5):345-353. DOI: 10.1111/ijpp.12086.
25. Horta RL, Camargo EG, Barbosa MLL, *et al.* O estresse e a saúde mental de profissionais da linha de frente da COVID-19 em hospital geral. *J Bras Psiquiatr.* 2021;70(1):30-38. DOI: 10.1590/0047-2085000000316.
26. Agency for Healthcare Research and Quality: Patient Safety Network. Alert fatigue. Available in: <https://psnet.ahrq.gov/primer/alert-fatigue>. Accessed on: 4th Aug 2021.

