

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANTIBIÓTICOS ENTERAIS VERSUS INTRAVENOSOS PARA PACIENTES
CRÍTICOS: UM ESTUDO DE NÃO INFERIORIDADE

Aluna: Dayana dos Santos Oliveira

Orientador: Professor Drº Felipe Francisco Bondan Tuon

Curitiba, março/2023

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANTIBIÓTICOS ENTERAIS VERSUS INTRAVENOSOS PARA PACIENTES
CRÍTICOS: UM ESTUDO DE NÃO INFERIORIDADE

Dissertação de mestrado acadêmico apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profº Drº Felipe Francisco Bondan Tuon

Curitiba, março/2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por me permitir chegar até aqui; Aos meus pais Edilton e Silmara por me educarem e sempre me apoiarem; Ao meu tio Luizinho, um Advogado e Professor de letras Português/Inglês que sempre me incentivou a estudar e nunca parar, despertando em mim um sentimento de curiosidade em aprender desde criança; Ao meu esposo Jefferson e minha filha Sofia pelo amor e a paciência na realização desse sonho; A todos os amigos, familiares e colegas de trabalho que me ajudaram de alguma forma, principalmente os farmacêuticos: Carolina (HUEM), Douglas (HUEM), Julia (PUC/PR) e Tiago (HUC). Por final, mas não menos importante, ao meu orientador Drº Felipe, que desde que eu cheguei no Hospital Universitário Cajuru me incentivou e principalmente me inspirou a ser uma profissional cada dia melhor.

BANCA

Presidente: Professor Drº Felipe Francisco Bondan Tuon (Presidente)

Membro: Professor Drº Paulo Gustavo Kotze (PUCPR)

Membro: Drº João Paulo Marochi Telles (HUEM)

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo a normatização estabelecida pela ABNT. Este trabalho foi realizado nas instalações do Hospital Universitário Cajuru (HUC) e Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM) em colaboração com as Equipes das Unidades de Terapia Intensiva e a equipe do Programa de *Stewardship* em Antimicrobianos do HUEM. Declaramos que não há conflito de interesse na realização da presente dissertação.

RESUMO

Introdução: Embora existam algumas preocupações em relação ao uso de antibióticos enterais (EN) na unidade de terapia intensiva (UTI), evidências contra essa abordagem não foram reportadas anteriormente. Este estudo teve como objetivo avaliar a não inferioridade de terapia sequencial de antibiótico intravenoso (IV) para EN em pacientes admitidos em UTI com infecção em comparação com a terapia IV até o fim do tratamento.

Métodos: Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado e aberto de pacientes com infecções que receberam antibioticoterapia na UTI. O estudo comparou a terapia IV sequencial para a EN (grupo EN) em comparação com pacientes que mantiveram a terapia IV padrão (grupo IV) até o fim do tratamento. As variáveis de desfecho incluíram mortalidade e resposta clínica (avaliada nos dias 3, 5 e 10). Os desfechos secundários incluíram custos, falha microbiológica, tempo de permanência no hospital e na UTI.

Resultados: Sessenta e sete e 60 pacientes foram incluídos nos grupos EN e IV, respectivamente. A maioria dos pacientes foi classificada como infecção apenas (66,1%), seguida por sepse (33,1%) e choque séptico (0,8%), ($p=0,385$). O tratamento guiado por cultura foi mais frequente no grupo IV (68 vs. 52%, $p=0,047$). A mortalidade global dos pacientes em ambos os grupos foi semelhante (31% no grupo EN e 30% no grupo IV, $p=0,512$). Os resultados clínicos nos dias 3, 5 e 10 foram semelhantes entre os grupos. Dos 67 pacientes do grupo EN, 7 (10,5%) necessitaram de retorno à antibioticoterapia IV. Os custos dos antibióticos do grupo IV foram 207% superiores aos do grupo EN.

Conclusão: Este é o primeiro estudo controlado e randomizado a avaliar a terapia sequencial de antibióticos na UTI, não mostrando diferença na resposta clínica e sobrevida, mas com custos menores do que os antibióticos IV.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Antibiótico enteral; Minimização de custos; *Oral switch*; Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Introduction: Although there are some concerns regarding the use of enteral antibiotics (EN) in the intensive care unit (ICU), evidence against this approach has not been previously reported. This study aimed to evaluate the non-inferiority of sequential intravenous (IV) antibiotic therapy for EN in patients admitted to the ICU with infection compared with IV therapy until the end of treatment.

Methods: This is a prospective, randomized, open clinical trial of patients with infections who received antibiotic therapy in the ICU. The study compared sequential IV therapy for EN (EN group) compared to patients who maintained standard IV therapy (IV group) until the end of treatment. Outcome variables included mortality and clinical response (assessed on days 3, 5, and 10). Secondary outcomes included costs, microbiological failure, length of stay in hospital and ICU.

Results: Sixty-seven and 60 patients were included in the EN and IV groups, respectively. Most patients were classified as infection only (66.1%), followed by sepsis (33.1%) and septic shock (0.8%), ($p=0.385$). Culture-guided treatment was more frequent in group IV (68 vs. 52%, $p=0.047$). The overall mortality of patients in both groups was similar (31% in the EN group and 30% in the IV group, $p=0.512$). Clinical outcomes on days 3, 5 and 10 were similar between groups. Of the 67 patients in the EN group, 7 (10.5%) required a return to IV antibiotic therapy. IV group antibiotic costs were 207% higher than the EN group.

Conclusion: This is the first randomized controlled trial to evaluate sequential antibiotic therapy in the ICU, showing no difference in clinical response and survival, but with lower costs than IV antibiotics.

Keywords: Antimicrobials; Enteral antibiotic; Cost minimization; oral switch; Intensive care unit.

RESUMO POPULAR

Os antibióticos são usados para tratar infecções. Quando a infecção é grave, é comum que os antibióticos sejam administrados na veia para garantir a sua função. Os antibióticos também podem ser dados pela via oral, mas os médicos sentem-se inseguros por falta de estudos na sua utilização em paciente que estão na unidade de terapia intensiva. O objetivo desta pesquisa foi comparar o antibiótico usado na veia (intravenoso) com o antibiótico administrado pela via oral ou por tubo de alimentação (enteral) para avaliar se apresentam a mesma eficácia depois que o paciente apresenta uma melhora inicial da infecção. Para garantir que o estudo seja de qualidade e confiança nos seus resultados, os pacientes que receberam o antibiótico intravenoso ou oral foram sorteados para evitar que os médicos escolhessem a forma de tratamento. Os resultados do estudo demonstraram que os pacientes que receberam o antibiótico enteral ou intravenoso apresentaram a mesma chance de viver, a mesma taxa de melhora da infecção, confirmando que o antibiótico oral é tão seguro quanto o antibiótico intravenoso em pacientes na unidade de terapia intensiva.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Fluxograma de pacientes randomizados para manter antibiótico intravenoso ou mudar para via enteral internados na UTI com diagnóstico de infecção.....	12
FIGURA 2 - Gráfico de curvas de sobrevida (Kaplan-Meier), desde o início da antibioticoterapia até 30 dias.....	18

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Dados basais de pacientes randomizados para manter antibiótico IV ou mudar para via enteral. UTI – unidade de terapia intensiva.....	13
TABELA 2 – Microrganismos identificados em 127 pacientes com infecção internados em UTI inscritos no estudo de troca enteral de antibióticos. MSSA – <i>S. aureus</i> suscetível à meticilina, MRSA – <i>S. aureus</i> resistente à meticilina, ESBL – Beta-lactamases de espectro estendido.....	15
TABELA 3 – Antibióticos usados antes e após a randomização do paciente para manter a terapia intravenosa ou mudança para terapia enteral.	16
TABELA 4 - Variáveis de desfecho dos pacientes randomizados para manter antibiótico IV ou mudar para via enteral.....	17
TABELA 5 - Tipo de descalonamento de via IV para EN, no grupo intervenção.....	19

LISTA DE SIGLAS/ABREVIATURAS OU SÍMBOLOS

ASP's	- <i>Antimicrobial Stewardship Programs</i>
APACHE II	- Escore da Fisiologia Aguda e do Sistema Crônico de Classificação de Doenças em Saúde II
DP	- Desvio Padrão
EN	- Enteral
ESBL	- Beta-lactamases de espectro estendido
ICU	- <i>Intensive Care Unit</i>
IV	- Intravenoso
MDR	- <i>Multidrug-resistant</i>
MRSA	- <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MSSA	- <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina
PCNE	- <i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>
PK/PD	- Farmacocinética/Farmacodinâmica
PRM	- Problemas Relacionados à medicamentos
SIRS	- Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SOFA	- Avaliação de Falha de Órgão Sequencial
VO	- Via Oral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. JUSTIFICATIVA	03
3. REVISÃO DA LITERATURA	04
4. OBJETIVO GERAL	07
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	07
5. HIPÓTESE.....	07
6. MÉTODOS.....	08
6.1. Desenho do Estudo.....	08
6.2. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	08
6.3. Intervenção.....	09
6.4. Dados Clínicos e Microbiológicos.....	09
6.5. Cálculo Amostral.....	10
6.6. Definição de Melhora Clínica.....	10
6.7. Desfechos.....	11
6.8. Análise Estatística.....	11
7. RESULTADOS	12
8. DISCUSSÃO	20

9. CONCLUSÃO.....23

REFERÊNCIAS

APÊNDICES

ANEXOS

1. INTRODUÇÃO

A maioria dos pacientes recebe antibióticos intravenosos durante a hospitalização em unidade de terapia intensiva (UTI), devido a vários fatores, incluindo a gravidade da infecção e a baixa biodisponibilidade de alguns antibióticos orais. Em pacientes hospitalizados, após um período de 72 horas de estabilização inicial, 83% dos pacientes estariam usando antibióticos intravenosos desnecessariamente, um acréscimo de 200% no custo de algumas classes de antibióticos, assim como o tempo de internação hospitalar (WAAGSBO, et al. 2008).

O programa de manejo antibióticos pode ser definido como o conjunto de ações realizadas em hospitais para uso racional de antibióticos, redução de eventos adversos, erros de dosagem, aparecimento de bactérias multirresistentes e tempo de internação hospitalar. O desempenho da equipe multiprofissional que compreende esses programas, incluindo farmacêuticos clínicos, médicos e enfermeiros, está associado à redução da mortalidade intra-hospitalar (OKUMURA, et al. 2015).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu intervenções na administração de antibióticos designadas a sua otimização, sendo esse um dos principais planos de ações para conter o uso indiscriminado e a resistência antimicrobiana global (OMS, PLANO DE AÇÃO PARA A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA. 2015).

Os ASP's (*Antimicrobial Stewardship Programs*) podem trabalhar com um ou mais modelos de intervenções específicas descritas a seguir: estruturais (implementação de novos equipamentos e/ou sistemas), persuasivas (auditoria e feedback de prescrições), facilitadoras (implementação de protocolos e treinamentos educativos) ou restritivas (liberação de alguns antibióticos, mediante autorização) (DAVEY P, et al. 2017).

Através da ferramenta de classificação da *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE), denominada como Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) é possível mensurar as intervenções realizadas pelos ASP's. Esses PRM's devem ser adaptados localmente para antibióticos e incluem intervenções relacionadas a dosagem, duração, contraindicação, farmacoterapia insuficiente ou não adequada e vias de administração (Terapia sequencial) (BASGER, B.J. et al. 2014). No entanto, a intervenção de terapia sequencial está presente na maioria dos ASP's e é um dos principais indicadores afins de avaliar a qualidade do serviço (BUYLE, et al. 2012).

Embora a literatura seja consistente com a transição de antibióticos intravenosos (IV) para antibióticos enterais (EN) em pacientes hospitalizados, a literatura carece de dados sobre uma abordagem semelhante em pacientes criticamente enfermos (NATHWANI, et al. 2015). Ainda que existam algumas preocupações sobre o uso de antibióticos pela via enteral em UTI, algumas classes de antibióticos têm biodisponibilidade oral semelhante à intravenosa, como as quinolonas, mesmo quando administradas em pacientes criticamente doentes (REBUCK, et al. 2002).

A troca da terapia intravenosa pela via enteral pode trazer alguns benefícios, como alta precoce, redução do risco de bacteremia, redução do uso de acesso venoso e tromboflebite, além de menor custo do tratamento (CYRIAC, et al. 2014).

2. JUSTIFICATIVA

Até o momento, apenas um estudo comparou a eficácia do uso de antibiótico enteral versus intravenoso em pacientes de UTI (GASPARETTO et al. 2019). Porém, esse estudo foi uma coorte retrospectiva, não havendo estudos clínicos controlados e randomizados demonstrando a não inferioridade desta conduta. Considerando que na medicina baseada em evidências, um estudo controlado e randomizado apresenta maior robustez científica, é importante a comprovação da efetividade dessa abordagem terapêutica.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Em pacientes hospitalizados estima-se que o uso de antibióticos é desnecessário na maioria dos pacientes, principalmente nos internados em UTI, devido à maior número de fatores confusionais com infecção. Por outro lado, são mais frequentes os quadros clínicos de sepse e choque séptico. No estudo de WAAGSBO, et al. 2008 foi demonstrado que após uma melhora clínica dos pacientes em 3 dias, realizando a troca de antibióticos intravenosos para orais, seguindo critérios de troca, educação continua com os médicos e acompanhamento de uma equipe especializada em antibióticos apresenta uma redução no uso de antibióticos intravenosos desnecessários (83%), impactando na redução do internamento hospitalar e no custo das classes de antibióticos mais caros, bem como não houve diferença estatística na recuperação dos pacientes após o tratamento nos grupos analisados.

Muitos são os benefícios de um ASP bem implementado em hospitais, que possuem o intuito de controlar a resistência bacteriana através da otimização de prescrição dos antimicrobianos, que além de reduzir custos, tempo de permanência hospitalar, pode impactar até mesmo na redução da mortalidade dos pacientes, assim como OKUMURA, et al. 2015, demonstrou em seu estudo ao comparar dois grupos, no qual o grupo ASP mais bem estruturado obteve resultado mais significativo nessa questão em relação ao que realizou uma análise convencional nas intervenções de prescrição dos antimicrobianos.

DAVEY P, et al. 2017 fizeram uma revisão sobre os tipos de intervenções que o ASP implementa, sendo que podem ter vários tipos de ferramentas que se combinam entre si para que as intervenções sejam realizadas com sucesso, como auditoria e *feedback*, treinamento e educação para as equipes multidisciplinares junto a produção de protocolos informativos sobre a prescrição correta dos antimicrobianos, liberação de prescrição de

antibióticos de alto custo ou de amplo espectro somente após autorização de algum profissional da equipe do ASP.

Entretanto, para que o ASP demonstre seus resultados, uma ferramenta importante a ser utilizada é a classificação dos PRM's feita de acordo com o perfil do local que será implementado o programa, para que as intervenções sejam realizadas na sequência, como dosagens corretas, farmacoterapia adequada, contraindicações e a troca de via de administração EV para EN (BASGER et al. 2014).

Sobre as vias de administração de medicamentos, é importante ressaltar que quando se fala em administração de medicamentos por sondas é necessário levar em consideração o sítio de absorção e de ação dos fármacos, efeitos da nutrição enteral na absorção do medicamento, o tipo de sonda e sua localização no trato gastrointestinal (gastrostomia - GTT, jejunostomia – JJT, nasoenteral – SNE, nasojejunal – NSJ, nasogástrica – NSG) (MOREIRA LB, et al, 2004). Dessa maneira, no apêndice 2 foram descritos os cuidados com a administração dos antimicrobianos por sonda, conforme as características individuais de cada fármaco.

Para embasar, foi adaptado um perfil de troca de via IV para EN, onde pode ser classificada em terapia sequencial (troca para o mesmo antibiótico de apresentação diferente, como exemplo levofloxacino ampola IV para comprimido EN), terapia de troca (mesma classe mas drogas diferentes, como exemplo ampicilina ampola IV para amoxicilina cápsula enteral) e terapia descalonada (classes de antibióticos diferentes, como exemplo ceftriaxona frasco-ampola IV para ciprofloxacino comprimido EN), (KUPPER, 2008). Desta forma a troca deve ser escolhida conforme o sítio de infecção, perfil clínico do paciente e farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) dos antibióticos.

Nos pacientes hospitalizados está bem consolidada na literatura a troca da terapia IV para VO com impacto direto na redução de tempo de internação hospitalar, devido a facilidade na aquisição e uso dos antibióticos de alta biodisponibilidade oral, como quinolonas, macrolídeos, cefalosporinas e mais recente a linezolida oral. NATHWANI, et al. (2015) demonstrou em seu estudo que esse tipo de intervenção é mais vantajosa a ser realizada pelo ASP, por demandar de poucos recursos e esforços da equipe e apresentar economias financeiras relevantes. Além de diminuir riscos com o uso da antibioticoterapia IV, como flebites, apresenta redução no tempo da preparação pela enfermagem. Apesar de diversas vantagens com esta intervenção implementada nos hospitais pelos ASP's, não está clara na literatura esta intervenção em pacientes críticos, internados em UTI.

Ainda que careça de dados da troca de terapia IV para VO em pacientes críticos, REBUCK, et al. 2002, esclareceu em seu estudo que o levofloxacino tem alta biodisponibilidade oral equivalente ao IV, e também demonstrou que a farmacocinética foi semelhante e boa absorção oral, mesmo em pacientes criticamente enfermos, na UTI e com função renal normal. Já CYRIAC, et al. 2014, observou que a principal barreira do *oral switch* é a crença de que a biodisponibilidade VO não atinge a IV, então realizou uma revisão na literatura para demonstrar os benefícios, como diminuição no custo total do tratamento, redução no uso de acesso venoso e reações adversas inerentes ao seu uso e redução no tempo de internação hospitalar.

4. OBJETIVO GERAL

Avaliar a não inferioridade da terapia sequencial intravenosa para enteral em comparação com pacientes que mantiveram com a terapia intravenosa até o final do tratamento com antibióticos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva com infecção.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a mortalidade dos pacientes em uso de antibióticos intravenosos em comparação com pacientes que tiveram a troca do antibiótico intravenoso para enteral.
2. Avaliar o tempo de permanência de UTI e hospitalar dos pacientes em uso de antibióticos intravenosos em comparação com pacientes que tiveram a troca do antibiótico intravenoso para enteral.
3. Avaliar o perfil microbiológico das infecções.
4. Avaliar a adequação antimicrobiana em pacientes com confirmação microbiológica.
5. Avaliar o perfil de descalonamento (sequencial, troca ou descalonamento) de via IV para EN.
6. Avaliar o custo com tratamento no grupo IV e EN.

5. HIPÓTESE

É possível que a terapia EN seja não inferior em relação a terapia IV, nos pacientes em uso de antibioticoterapia na UTI.

6. MÉTODOS

6.1. Desenho de estudo

Este é um estudo clínico de não inferioridade, prospectivo, em dois centros, randomizado, aberto, de pacientes com infecção e recebendo antibioticoterapia em unidades de terapia intensiva (UTIs) comparando a terapia sequencial IV para enteral (Grupo EN) com pacientes que mantiveram a terapia padrão IV (Grupo IV). A inclusão dos pacientes foi realizada em dois hospitais brasileiros localizados na cidade de Curitiba, Paraná, Brasil, ambos referência em trauma, neurocirurgia, cirurgia geral e pacientes clínicos (Hospital Universitário Cajuru e Hospital Universitário Evangélico Mackenzie), somando um total de 120 leitos de UTI. O período de inclusão foi de abril de 2020 a novembro de 2021. O Comitê de Ética Local aprovou este estudo antes de iniciar a randomização em 23 de abril de 2020, com o número de parecer: 3.987.566 (CEP da PUCPR, Curitiba, PR, Brasil). O termo de consentimento foi aplicado para pacientes conscientes ou representante legal para pacientes inconscientes.

6.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: (I) Mais de 18 anos; (II) Admitidos em UTI sem plano de alta em 48 horas; (III) Diagnóstico clínico de infecção; (IV) Alimentando-se regularmente por via enteral; (V) Disponibilidade de uma forma farmacêutica enteral adequada para a medicação prescrita; (VI) Absorção e bioequivalência da apresentação enteral compatível com a apresentação IV; (VII) Consentimento assinado pelo paciente/familiar e equipe da UTI; (VIII) Pelo menos 24 horas de melhora clínica após início da antibioticoterapia.

Os critérios de exclusão foram: (I) Pacientes com expectativa de vida < 24 horas; (II) Pacientes em que o tratamento foi considerado fútil; (III) Intolerância a dieta ou

recusa em receber medicações enterais, (IV) Hemorragia digestiva alta; (V) Falta da medicação EN alternativa ao IV quando microrganismos identificados. Pacientes com COVID-19 foram excluídos deste estudo.

6.3. Intervenção

Após o preenchimento dos critérios de inclusão e randomização, sendo realizado através do seguinte site (Sistema online de randomização – Random.org), onde foram incluídos como 0 para o grupo EN e 1 para o grupo IV e randomizados de forma aleatória, sendo assim, os pacientes alocados nos grupos IV ou EN. No grupo EN os pacientes foram submetidos a troca do antibiótico IV por um antibiótico EN que foi definido pelo médico assistente após 24 horas de melhora clínica, conforme definição de resposta clínica no item 5.6. No grupo IV os pacientes permaneceram com o antibiótico IV até o término do tratamento conforme infecção e definido pelo médico prescritor. O pesquisador não influenciou na decisão do médico assistente sobre qual o antibiótico foi escolhido, nem sobre o tempo da terapia empregada, apenas sobre a via de administração. No apêndice 1, estão descritas as opções comercialmente disponíveis para o uso enteral. A forma de administração, seja ela oral ou por sonda, está descrita no apêndice 2 e os tipos de descalonamento de via, estão descritos no apêndice 3.

6.4. Dados Clínicos e Microbiológicos

Foram analisados os seguintes dados clínicos e laboratoriais: sexo; idade, dias totais de antibiótico IV, dias totais de antibiótico EN, duração da ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e em unidade de terapia intensiva, uso de drogas vasoativas, comorbidades (índice de Charlson) (CHARLSON, et al. 1987) e desfechos. Também foi avaliado o tipo de descalonamento de via (apêndice 3). Os escores da

Fisiologia Aguda e do Sistema Crônico de Classificação de Doenças em Saúde II (APACHE II) e de Avaliação de Falha de Órgão Sequencial (SOFA) foram avaliados no dia da admissão na UTI. A gravidade da infecção foi classificada de acordo com os critérios de Sepsis 3: sepsis (disfunção orgânica fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, suspeita ou infecção evidente e aumento agudo de ≥ 2 pontos nos escores SOFA em resposta a uma infecção, representando disfunção orgânica) e choque séptico (hipotensão que requer vasopressores para manter a pressão arterial média > 65 mmHg e ter um nível de lactato sérico > 2 mmol/L, apesar da ressuscitação volêmica adequada) (SINGER, et al. 2016). Todos os microrganismos associados com a infecção foram avaliados, bem como o sítio de infecção. A adequação antimicrobiana de acordo com os testes de susceptibilidade antimicrobiana foi incluída na análise.

6.5. Cálculo amostral

O cálculo da população estudada considerou um estudo de não inferioridade com poder amostral de 80%, um intervalo de confiança de 90% e um limite de não inferioridade de 10%. Neste caso, considerou-se 60 pacientes em cada grupo (IV e EN) (Blackwelder WC, 1982; Sealed Envelope Ltd. 2012).

6.6. Definição de resposta clínica

Embora cada infecção tenha seus próprios sinais e sintomas para avaliar a resposta clínica, foram considerados apenas critérios sistêmicos já utilizados em estudos prévios para uniformidade da análise independente do sítio de infecção (MANDELL, et al. 2007). A resposta clínica foi avaliada nos dias 3, 5 e 10 do início da antibioticoterapia, como melhora, falha ou indiferente. Foram considerados em melhora clínica ou estáveis

cl clinicamente, pacientes que com pelo menos 24 horas apresentaram temperatura < 37,8°C, frequência cardíaca < 100 batimentos/min, frequência respiratória < 24 respirações/min, pressão arterial sistólica > 90 mm Hg (independente do uso de droga vasoativa), saturação arterial de oxigênio > 90% ou pO₂ > 60 mm Hg em ar ambiente, capacidade de manter a ingestão oral e estado mental normal (MANDELL, et al. 2007). Neste sentido, classificados como falha, a não melhora clínica e necessidade de troca de antibiótico. Sendo indiferente os pacientes que não apresentaram melhora e nem piora clínica, durante os dias avaliados ou alta/óbito antes dos 10 dias.

6.7. Desfechos

O desfecho primário foi a mortalidade em 30 dias. Os desfechos secundários incluíram tempo de internação hospitalar e internação na UTI. Também foi avaliada a falha microbiológica, que considerou a persistência de microrganismo semelhante no local da infecção. A análise de custo avaliou apenas o custo direto de antimicrobianos EN e IV, que foram calculados em todos os pacientes na moeda local (reais brasileiros [BRL]). Seguida de conversão para Dólar Americano (USD), de acordo com os valores oficiais de câmbio divulgados pelo Banco Central do Brasil, na média de abril de 2020 a novembro de 2021.

6.8. Análise estatística

Os dados qualitativos foram descritos como porcentagens, e os dados quantitativos foram descritos como média aritmética ou valor mediano de acordo com o padrão de distribuição. Desvio padrão (DP) e intervalos interquartis 25% e 75% (QI) foram variáveis de distribuição para média e mediana, respectivamente. Os fatores de risco associados aos desfechos (resposta clínica e mortalidade) foram calculados de

acordo com cada variável e sua distribuição, conforme determinado pelo teste t de Student, teste de Mann-Whitney, qui-quadrado ou exato de Fisher. Uma diferença de menos de 5% ($P < 0,05$) foi considerada estatisticamente significativa. Para a análise multivariada, todas as variáveis com significância estatística na análise univariada foram incluídas em uma regressão logística binária.

Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) foram construídas desde o início da antibioticoterapia até a morte ou a alta do paciente. A mortalidade geral foi incluída na análise e foram construídas as curvas de mortalidade em 30 dias e realizado o teste de Gehan-Breslow-Wilcoxon. Todos os testes foram realizados com o SPSS 23.

7. RESULTADOS

7.1. Pacientes

Dos 142 pacientes elegíveis, 15 foram excluídos antes da randomização. Destes, os principais motivos foram (i) deterioração clínica no dia da randomização (53%), (ii) equipe da UTI não concordou com a troca oral (33%) e (iii) retirada do antimicrobiano no dia da randomização (13%) (Figura 1). Após as exclusões, 67 pacientes foram incluídos no grupo EN e 60 pacientes no grupo IV (figura 1).

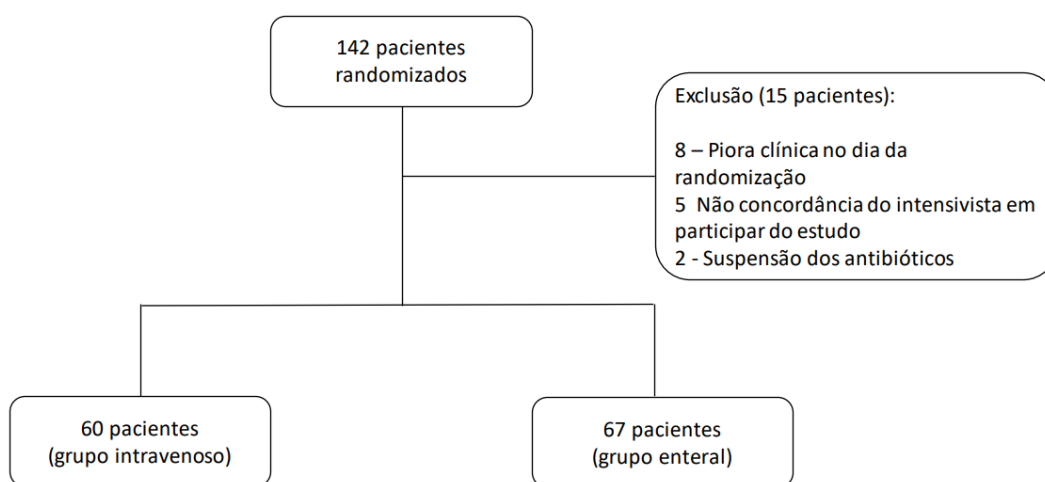


Figura 1. Fluxograma de pacientes randomizados para manter antibiótico intravenoso ou mudar para via enteral internados na UTI com diagnóstico de infecção (fonte: De autoria própria, 2022).

Na tabela 1 estão detalhadas as características basais dos pacientes. Os grupos foram semelhantes quanto à idade, sexo, tempo total de internação hospitalar e na UTI, comorbidades e escores de gravidade (SOFA e APACHE II). O sítio de infecção mais comum foi o trato respiratório, seguido de infecção de pele e partes moles, correspondendo a 77,1% e 7,0%, respectivamente. Considerando os critérios de sepse, a maioria dos pacientes foi classificada como infecção (66,1%), seguida de sepse (33,1%)

e apenas 1 caso de choque séptico (0,8%). Não houve diferença nos diagnósticos de sepse entre os grupos IV e EN (p=0,385).

	Enteral		Intravenoso		Valor de P	
	n = 67	%	n = 60	%		
Gênero (masculino)	52	78%	39	65%	0,084	
Idade (Anos)	56,8±18,8		55,1±0,9		0,768	
Duração (Dias) de internação hospitalar	34,1±34,6		36,9±37,9		0,663	
Duração da admissão na UTI	18,8±18,3		13,4±1,6		0,060	
Infecção pelo HIV	2	3%	0	0%	0,276	
Diabetes mellitus	12	18%	12	20%	0,469	
Insuficiência renal crônica	1	1%	2	3%	0,452	
Insuficiência cardíaca crônica	2	3%	1	2%	0,547	
Demência	1	1%	1	2%	0,723	
Doença pulmonar crônica	8	12%	8	13%	0,511	
Neoplasia	2	3%	2	3%	0,647	
Cirrose	0	0%	1	2%	0,276	
Índice de Charlson	0,8±0,9		1,1±1,1		0,204	
Tempo de permanência na UTI antes da randomização	6,7±8,1		6,4±6,7		0,797	
Score de SOFA	4,1±3,4		5,2±3,5		0,101	
Score de APACHE 2	15,5±8,3		18,1±7,8		0,088	
Ventilação mecânica	43	64%	40	67%	0,457	
Nutrição enteral	45	67%	47	78%	0,113	
Oral	22	33%	13	22%	0,113	
Droga vasoativa	18	27%	16	27%	0,570	
Creatinina (mg/dL)	1,2±1,7		1,4±1,5		0,540	
Local de infecção					0,557	
	Infecção da corrente sanguínea	2	3%	4	7%	
	Respiratória	53	79%	45	75%	
	Tecido e Partes moles	3	4%	6	10%	
	Urinário	6	9%	2	3%	
	Abdominal	2	3%	2	3%	
	Outros	1	1%	1	2%	
Classificação da infecção					0,385	
	Sepses	20	30%	22	37%	
	Choque séptico	0	0%	1	2%	
	Infecção	47	70%	37	62%	
Terapia antibiótica						
	Empírico	32	48%	19	32%	0,047
	Guiado por cultura	35	52%	41	68%	
Dias de antibiótico antes da randomização	2,6±1,4		2,9±1,7		0,239	
Duração	4,2±3,4		4,7±4,1		0,367	

Tabela 1. Dados basais de pacientes randomizados para manter antibiótico IV ou mudar para via enteral. UTI – unidade de terapia intensiva.

A única diferença entre os grupos IV e EN foi encontrada na antibioticoterapia empírica ou microbiologicamente guiada. A terapia empírica foi empregada em 48% do grupo EN e 32% do grupo IV ($p=0,047$). Assim, o tratamento microbiológico guiado foi mais frequente no grupo IV (68% vs. 52%). A duração do antibiótico foi semelhante entre os grupos.

Os cocos gram-positivos foram o grupo de patógenos mais identificados, principalmente *Staphylococcus aureus* (49%). *Enterobacterales* (34%) foram representados principalmente por *Klebsiella spp.* (12%) e *Escherichia coli* (10%). Apenas 13% das infecções foram polimicrobianas (Tabela 2). Os resultados das culturas por sítio de infecção estão descritos no Apêndice 4.

Microrganismos	n = 75	%
Monomicrobianos	65	87%
<i>S. aureus</i>	32	49%
MSSA	24	37%
MRSA	8	12%
<i>Staphylococcus (coagulase negativo)</i>	3	5%
<i>Streptococcus spp,</i>	3	5%
<i>Enterococcus spp,</i>	1	2%
Enterobacterias	22	34%
<i>E. coli ESBL</i>	3	5%
<i>E. coli non- ESBL</i>	3	5%
<i>Klebsiella spp,</i>	8	12%
	1	2%
<i>Moraxella spp,</i>		
<i>Proteus spp,</i>	2	3%
<i>Serratia spp,</i>	1	2%
<i>Citrobacter spp,</i>	1	2%
<i>Enterobacter spp,</i>	3	5%
Não fermentadores - Bacilo-Gam negativo	4	6%
<i>Pseudomonas spp,</i>	2	3%
<i>Acinetobacter spp,</i>	2	3%
Polimicrobianos	10	13%
<i>Acinetobacter spp, + MSSA</i>	1	10%
<i>Acinetobacter spp, + Enterobacter spp,</i>	1	10%
<i>Complexo Burkholderia + MSSA</i>	1	10%
<i>Enterobacter spp, + Enterococcus spp,</i>	1	10%
<i>Enterobacter spp, + MSSA</i>	1	10%
<i>Enterobacter spp, + Klebsiella spp,</i>	1	10%
<i>Klebsiella spp, + MSSA</i>	2	20%
<i>Klebsiella spp, + Serratia spp,</i>	1	10%
<i>Pseudomonas spp, + E. coli non- ESBL</i>	1	10%

Tabela 2. Microrganismos identificados em 127 pacientes com infecção internados em UTI inscritos no estudo de troca enteral de antibióticos. MSSA – *S. aureus* suscetível à meticilina, MRSA – *S. aureus* resistente à meticilina, ESBL – Beta-lactamases de espectro estendido.

7.2. Alterações antimicrobianas após a randomização

Antes da randomização, o antibiótico mais utilizado empiricamente foi a quinolona (levofloxacina ou ciprofloxacina) (37%), seguido da ceftriaxona (21%) (Tabela 3). Após a randomização, no grupo EN, as quinolonas continuaram como a droga mais prescritas (47%), seguida da amoxicilina-clavulanato (24%) e sulfametoxazol-trimetoprim (18%). Naqueles pacientes com identificação microbiológica da infecção, a terapia estava adequada em 86% dos pacientes (65/76) antes da randomização.

	Antes da randomização		Depois da randomização	
	n	%	n	%
Intravenosa				
Levofloxacino/ciprofloxacino	47	37%		
Ceftriaxona	27	21%		
Vancomicina	16	13%		
Aminoglicosídeo	15	12%		
Sulfametoxazol/trimetoprim	8	6%		
Ceftazidima	1	1%		
Oral/enteral				
Levofloxacino/ciprofloxacino	-	-	31	47%
Amoxicilina/clavulanato	-	-	16	24%
Sulfametoxazol/trimetoprim	-	-	12	18%
Doxiciclina	-	-	4	6%
Intravenosa				
Ceftriaxona + (clindamicina/metronidazol)	5	4%		
Aminoglicosídeo + Sulfametoxazol/trimetoprim	2	2%		
Aminoglicosídeo + levofloxacino/ciprofloxacino	2	2%		
Aminoglicosídeo + (clindamicina/metronidazol)	1	1%		
Cefepime + vancomicina	2	2%		
Meropenem + vancomicina	1	1%		
Oral/enteral				
Levofloxacino/ciprofloxacino + Sulfametoxazol/trimetoprim			1	2%
Levofloxacino/ciprofloxacino + metronidazol			2	3%

Tabela 3. Antibióticos usados antes e após a randomização do paciente para manter a terapia intravenosa ou mudança para terapia enteral.

7.3. Desfecho

Na tabela 4 estão descritos os desfechos clínicos em cada grupo, avaliando os dias 3, 5 e 10. Não houve diferença na resposta clínica nos pacientes do grupo IV e EN. Além disso, a taxa de falha microbiológica foi idêntica nos dois grupos.

	Enteral		Intravenoso		Valor de P
	n = 67	%	n = 60	%	
Mortalidade (global)	21	31%	18	30%	0,512
Desfecho no clínico 3º dia					
Melhora	56	84%	45	75%	0,485
Falha	2	3%	3	5%	
Indiferente	9	13%	12	20%	
Desfecho no clínico 5º dia					
Melhora	46	69%	40	67%	0,969
Falha	3	4%	3	5%	
Indiferente	18	27%	17	28%	
Desfecho no clínico 10º dia					
Melhora	38	57%	31	52%	0,795
Falha	5	7%	4	7%	
Indiferente	24	36%	25	42%	
Falha microbiológica	0	0%	2	3%	0,285

Tabela 4. Variáveis de desfecho dos pacientes randomizados para manter antibiótico IV ou mudar para via enteral.

A mortalidade em 30 dias dos pacientes em ambos os grupos foi semelhante, 31% no grupo EN e 30% no grupo IV. A mortalidade não foi diferente entre os grupos EN e IV conforme dicotomização do APACHE II em > 17 (grupo EN n=12; grupo IV n=13; total n=25; p=0,523) e APACHE < 17 (grupo EN n=9; grupo IV n = 5; total n=14; p=0,405). Além disso, a resposta clínica nos dias 3, 5 e 10 (melhorar, falhar, indiferente) não foi diferente entre os grupos. Sobrevida de 30 dias Kaplan-Meier é mostrado na figura 2. A sobrevida foi semelhante entre os grupos IV e EN (p=0,992). Apenas dois pacientes apresentaram falha microbiológica no grupo IV. Dos 67 pacientes do grupo EN, 7 (10,5%) necessitaram de retorno à via intravenosa de antibiótico (2 falhas de tratamento sem identificação microbiológica, 2 identificação de bactérias suscetíveis apenas a

antibióticos intravenosos, 3 pacientes apresentaram estase gástrica). Não houve diferença em relação ao tempo de internação hospitalar e em UTI em ambos os grupos (ver tabela 1)

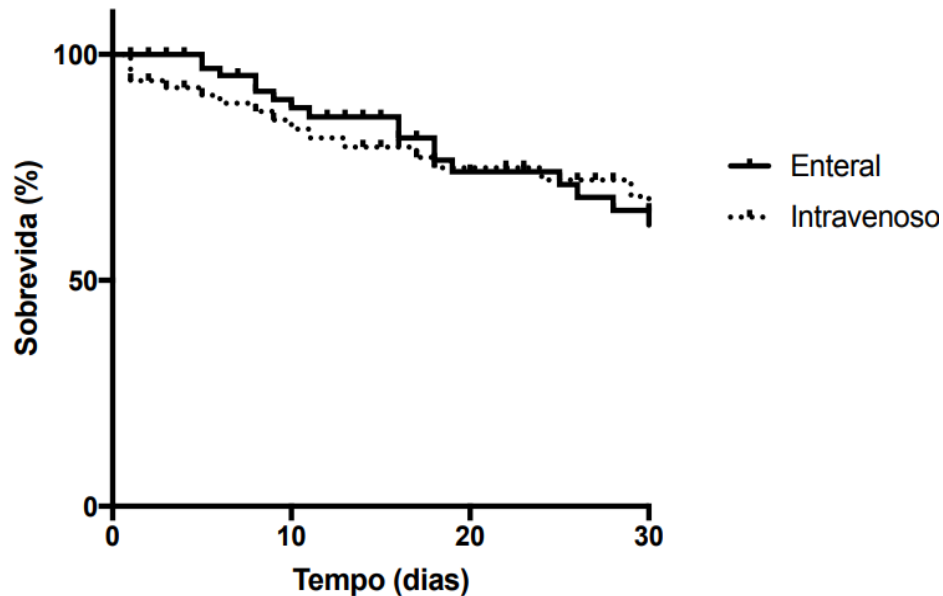


Figura 2. Gráfico de curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier), desde o início da antibioticoterapia até 30 dias.

7.4. Impacto nos custos

O custo total de antibióticos no grupo EN foi de USD 1.243,00, que incluiu antibióticos intravenosos pré-intervenção e após intervenção com antibióticos EN. Considerando uma simulação de que os pacientes do grupo EN não trocaram o medicamento para a via EN mantendo os medicamentos IV, o custo total seria de USD 2.575,35, um aumento de 207%.

7.5. Tipos de descalonamento

O tipo de descalonamento de via foi avaliado no grupo intervenção EN, apresentando maior prevalência da terapia descalonada (42%), seguida da terapia sequencial (34%) e terapia de troca (21%), conforme representado na Tabela 5.

Tipo de descalonamento de via:	n = 67	%
Terapia Sequencial:	23	34%
Terapia de Troca:	14	21%
Terapia Descalonada:	28	42%
Terapia Sequencia e Descalonada:	2	3%

Tabela 5. Tipos de descalonamento de via IV para EN, no grupo intervenção.

8. DISCUSSÃO

O uso de antibióticos por via enteral é uma preocupação para a equipe da UTI devido ao risco de absorção e menor biodisponibilidade, podendo não atingir os alvos terapêuticos previstos pela farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD). Nosso estudo demonstrou que o uso de antibióticos enterais em pacientes com infecção, mesmo em casos de sepse, não apresentou desfecho clínico diferente do uso de antibióticos intravenosos. Além disso, houve redução de custos e poucos pacientes tiveram falha na terapia enteral (2 pacientes).

Um estudo de pacientes com sepse grave na UTI, observou que a taxa de mortalidade foi de 38,1% (MARTIN, et al, 2009). Já o ILAS (Instituto Latino-Americano de Sepse), relatou uma taxa de mortalidade global de 43,8% com um score APACHE II de 22,3 (CONDE, 2013). Comparado com o estudo, foi observada uma taxa de mortalidade global menor (30%), ainda com uma semelhança nos pacientes com APACHE II > 17 (37%) versus pacientes com APACHE II < 17 (21%), não havendo diferença estatística entre os grupos, corroborando com a não inferioridade da terapia EN em relação a terapia IV.

De acordo com o último Sistema de Vigilância de Resistência e Uso (GLASS) da Organização Mundial da Saúde (OMS), países de baixa e média renda apresentam mais *E. coli* resistente às cefalosporinas e *S. aureus* resistente à meticilina (WHO, et al. 2017). Além disso, altas taxas de resistência em *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* foram encontradas em todo o mundo. Por exemplo, >60% de *Acinetobacter* spp. isolados foram resistentes aos carbapenêmicos (WHO, et al. 2017). Além disso, a resistência antimicrobiana é comumente vista com mais frequência nas UTIs (AVOBANI, et al. 2019). Esses dados destacam a necessidade da equipe ASP de reduzir a resistência antimicrobiana a tempo. No entanto, se as opções tradicionais, como carbapenêmicos para

isolados de ESBL ou AmpC e vancomicina para isolados de MRSA, continuarem sendo as sempre usadas para tratá-los, haverá poucas estratégias possíveis para impactar significativamente na resistência. Mesmo na presença de resistência, pode-se optar por antimicrobianos orais, como doxiciclina para *Acinetobacter* spp., quinolonas para ESBL ou AmpC, sulfametoxazol-trimetoprim para MRSA. Portanto, uma vez que o paciente alcance um mínimo de segurança clínica para a troca oral, a mudança na terapia pode ser feita. No entanto, os clínicos devem estar cientes de que os critérios podem ser definidos categoricamente e não depender apenas da percepção geral. Com base no mesmo protocolo ASP, nossa equipe demonstrou um importante impacto nos custos hospitalares e na resistência (ZEQUINÃO, et al. 2020).

Estudos recentes têm demonstrado que opções "alternativas" podem alcançar os mesmos resultados que as "tradicionais". Por exemplo, sulfametoxazol-trimetoprim para pneumonia associada à ventilação mecânica por MRSA foi semelhante à vancomicina em um estudo de caso-controle (ELIKIAM-RAZ, et al. 2017). As opções não carbapenemas (por exemplo, quinolonas) para tratar a infecção do trato urinário por ESBL também demonstraram ser não inferiores se comparadas às opções com carbapenêmicos (ANDERSON, et al. 2022). No entanto, apesar desses estudos não avaliarem apenas a terapia oral, o *oral switch* poderia ser usado e tem sido objeto de revisão há mais de vinte anos (CUNHA, et al. 2001). Principalmente, porque a utilização prolongada de terapia IV por acesso periférico, pode influenciar em riscos flebites físico/químicas causadas por medicamentos vesicantes, menos frequente, mas até mesmo causada por antibióticos, como: vancomicina, ciprofloxacino e ampicilina/sulbactam, que se extravasar durante a infusão, pode causar dano tecidual e bolhas. Um estudo que avaliou 553 cateteres em 266 pacientes, demonstrou que o tempo de permanência do acesso venoso periférico não influencia no desenvolvimento de flebite, mas a administração intermitente de

medicamentos intravenosos sim, sobretudo na infusão de antibióticos IV em comparação com outras vias de administração, ou seja, o *oral switch* poderia evitar esse risco ao paciente (REGUEIRO, et al, 2005).

Cunha et al. (2006) afirmaram que se a biodisponibilidade for alta, uma mudança para via oral deve ser avaliada. De fato, a estratégia pode ser inadequada nas primeiras horas de tratamento, quando o paciente ainda se encontra em estado de maior resposta inflamatória e a gastroparesia por sepse pode levar à falha de absorção (CUNHA, et al. 2006). Se as drogas utilizadas tiverem alta biodisponibilidade, como quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e sulfa, a possibilidade de atingir o alvo de PK/PD é garantida (CUNHA, et al. 2006; PUNJABI, et al. 2019). O alvo de PK/PD também dependerá da MIC do microrganismo, e é essencial que a administração antimicrobiana esteja ciente desses valores para garantir a resposta clínica. Portanto, nossos resultados convergem com Cunha et al. essa via IV é importante, no entanto, principalmente naqueles sob terapia inicial, baixa absorção gastrointestinal ou alternativas orais incomparáveis de acordo com os resultados microbiológicos.

Quando a terapia enteral é considerada, é importante não apenas se preocupar em atingir as concentrações para atingir a meta de PK/PD, mas principalmente o perfil de suscetibilidade, já que quase 50% do grupo EN recebeu terapia empírica. Em nosso estudo, mesmo em pacientes de UTI, a incidência de bactérias multirresistentes foi baixa, favorecendo uma resposta clínica igual à terapia intravenosa. Mas em hospitais com alta incidência de bactérias MDR, recomendamos que a terapia enteral seja orientada somente após o resultado do teste de suscetibilidade. O uso de antibiograma cumulativo pela equipe de manejo antimicrobiano é a estratégia ideal nesses casos.

Publicamos anteriormente um estudo retrospectivo de terapia enteral em UTI, comparando essa estratégia com pacientes que receberam terapia intravenosa

(GASPARETTO, et al. 2019). O impacto foi significativo em custos e tempo de permanência, sem impacto no resultado. No entanto, a limitação foi:

1. Obviamente o desenho retrospectivo. Assim, projetamos este estudo para confirmar os resultados, incluindo a randomização e o acompanhamento contínuo dos pacientes.
2. Apesar do nosso novo modelo de estudo não descartamos um viés de seleção, uma vez que a terapia empírica foi mais frequentes no grupo EN.
3. A recusa do médico Intensivista, poderia favorecer a exclusão de pacientes mais graves para a randomização. Desta forma, tendendo a gerar um grupo de pacientes de menor gravidade, necessitando nesse caso aumentar o tamanho da amostra para avaliar a não inferioridade.
4. Outro viés de seleção: A necessidade de inclusão de pacientes mais graves, para avaliar se os desfechos seriam diferentes.
5. Somente 2 Hospitais de uma cidade do Sul do Brasil, com perfis de pacientes similares foram avaliados. Neste sentido, para ser projetado os resultados para todo o País, seria necessário avaliar a inclusão de mais Hospitais, de outras regiões do Brasil, com perfis microbiológicos e de pacientes diversos.

9. CONCLUSÃO

A terapia IV para EN não foi inferior a terapia IV, comprovando a hipótese do estudo. Sendo este, o primeiro estudo controlado e randomizado avaliando um programa de administração de antibióticos na UTI, não mostrando a diferença clínica de sobrevida entre antibióticos EN e IV com custos e segurança reduzidos. As conclusões específicas demonstram que:

1. A mortalidade dos pacientes em uso de antibióticos intravenosos em comparação com pacientes que tiveram a troca do antibiótico intravenoso para enteral não foi diferente.
2. O tempo de permanência de UTI e hospitalar dos pacientes em uso de antibióticos intravenosos em comparação com pacientes que tiveram a troca do antibiótico intravenoso para enteral foram semelhantes.
3. O *Staphylococcus aureus* foi o principal patógeno associado às infecções na UTI, seguido de enterobactérias.
4. A farmacoterapia foi adequada em 86% nos pacientes com identificação microbiológica, sendo as quinolonas os antibióticos mais prescritos nos dois grupos.
5. O perfil de descalonamento da via intravenosa para enteral, foi mais comum na terapia descalonada, sem diferença na resposta clínica dos pacientes, embora sejam de classe, composto e potência diferentes.
6. O custo foi superior (207%) nos pacientes que permaneceram com a terapia intravenosa até o fim do tratamento.

REFERÊNCIAS

- B.A. Cunha, Intravenous to oral antibiotic switch therapy, *Drugs Today (Barc)* 37(5) (2001) 311-319.
- B.A. Cunha, Oral antibiotic therapy of serious systemic infections, *Med Clin North Am* 90(6) (2006) 1197-222.
- Basger, B.J., Moles, R.J. & Chen, T.F. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 70, 799–815 (2014).
- Blackwelder WC. "Proving the Null Hypothesis" in Clinical Trials. *Control. Clin. Trials* 1982; 3:345-353.
- Conde KA, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FG, Castro I, Rea-Neto A, Grion CM, Moura AD, Lobo SM, Azevedo LC, Machado FR. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One*. 2013 Jun 6;8(6): e64790. doi: 10.1371/journal.pone.0064790. PMID: 23762255; PMCID: PMC3675193.
- C. Punjabi, V. Tien, L. Meng, S. Deresinski, M. Holubar, Oral Fluoroquinolone or Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. ss-lactams as Step-Down Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia: Systematic Review and Meta-analysis, *Open Forum Infect Dis* (2019).
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-83.

Cyriac JM, James E. 2014. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother* 5:83-87.

D.T. Anderson, B. Albrecht, K.A. Jones, J.T. Jacob, M.E. Sexton, Z. Wiley, W.C. Dube, B. Lee, S. Suchindran, Efficacy of Noncarbapenem Beta-Lactams Compared to Carbapenems for Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacterales Urinary Tract Infections, *Open Forum Infect Dis* 9(3) (2022) ofac034.

F. M. Buyle, S. Metz-Gercek, R. Mechtler, W. V. Kern, H. Robays, D. Vogelaers, M. J. Struelens, on behalf of the Members of the Antibiotic Strategy International (ABS) Quality Indicators Team, Prospective multicentre feasibility study of a quality-of-care indicator for intravenous to oral switch therapy with highly bioavailable antibiotics, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 67, Issue 8, August 2012, Pages 2043–2046.

G. Singh, J.M. Harkema, A.J. Mayberry, I.H. Chaudry, Severe depression of gut absorptive capacity in patients following trauma or sepsis, *J Trauma* 36(6) (1994) 803-8; discussion 808-9.

J. Gasparetto, F.F. Tuon, D. Dos Santos Oliveira, T. Zequinao, G.R. Pipolo, G.V. Ribeiro, P.D. Beninca, J.A.W. Cruz, T.P. Moraes, Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy: a cross-sectional study in critical care units, *BMC Infect Dis* 19(1) (2019) 650.

J.D. Johnston, C.J. Harvey, I.S. Menzies, D.F. Treacher, Gastrointestinal permeability and absorptive capacity in sepsis, *Crit Care Med* 24(7) (1996) 1144-9.

Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink, Antonio Anzueto, John G. Bartlett, G. Douglas Campbell, Nathan C. Dean, Scott F. Dowell, Thomas M. File, Jr. Daniel M. Musher, Michael S. Niederman Antonio Torres, Cynthia G. Whitney. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the

Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 44, Issue Supplement_2, 1 March 2007, Pages S27–S72.

Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, Longo CJ, Morrison T, Bentley D, Antman N; STAR Registry Investigators. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med.* 2009 Jan;37(1):81-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819285f0. PMID: 19050636.

Moreira LB, Costa AF, Fuchs FD. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

M.C.B. Ricieri, H.A.; Pasquini-Neto, H.; Okumura, L.M.; Sofka, D.C.; Fachi, M.M.; Motta, F.A., PRAT tool: a harmonization of antimicrobial stewardship program interventions, *J Basic Appl Pharmaceutical Sci* 42 (2021) 8.

N. Eliakim-Raz, M. Hellerman, D. Yahav, J. Cohen, I. Margalit, S. Fisher, O. Zusman, H. Shaked, J. Bishara, Trimethoprim/sulfamethoxazole versus vancomycin in the treatment of healthcare/ventilator-associated MRSA pneumonia: a case-control study, *J Antimicrob Chemother* 72(3) (2017) 882-887.

Nathwani D, Lawson W, Dryden M, Stephens J, Corman S, Solem C, Li J, Charbonneau C, Baillon-Plot N, Haider S, Eckmann C. 2015. Implementing criteria-based early switch/early discharge programmes: a European perspective. *Clin Microbiol Infect* 21 Suppl 2: S47-55.

O. Ayobami, N. Willrich, T. Harder, I.N. Okeke, T. Eckmanns, R. Markwart. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter*

baumannii in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis, *Emerg Microbes Infect* 8(1) (2019) 1747-1759.

Okumura LM, Silva MM, Veroneze I. 2015. Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: a cohort study. *Braz J Infect Dis* 19:246-252.

R. Parikh, J.H.T. Bates, M.E. Poynter, B.T. Suratt, P.E. Parsons, C.L. Kien, D.K. Heyland, K.I. Crain, J. Martin, J. Garudathri, R.D. Stapleton, Pharmacokinetics of omega-3 fatty acids in patients with severe sepsis compared with healthy volunteers: A prospective cohort study, *Clin Nutr* 39(3) (2020) 958-965.

Rebuck JA, Fish DN, Abraham E. 2002. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 22:1216-1225.

Regueiro Pose MA, Souto Rodríguez B, Iglesias Maroño M, Outón Fernández I, Cambeiro Nuñez J, Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Catéteres venosos periféricos. Incidencia de flebitis y sus factores determinantes [Peripheral venous catheters: incidence of phlebitis and its determining factors]. *Rev Enferm*. 2005 Oct;28(10):21-8. Spanish. PMID: 16304830.

S. Jaruratanasirikul, A. Jaspattananon, W. Wongpoowarak, M. Nawakitranngsan, S. Thengyai, M. Samaeng, Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling of Oral Levofloxacin, *J Med Assoc Thai* 99(8) (2018) 886-92.

Schneider A, Ostermann M. 2017. The AKI glossary. *Intensive Care Med* 43:893-897.

Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome non-inferiority trial. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/> [Accessed Wed Oct 28, 2020].

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315:801-810.

Zequinao T, Gasparetto J, Oliveira DDS, Silva GT, Telles JP, Tuon FF. A broad-spectrum beta-lactam-sparing stewardship program in a middle-income country public hospital: antibiotic use and expenditure outcomes and antimicrobial susceptibility profiles. Braz J Infect Dis. 2020 May-Jun;24(3):221-230. doi: 10.1016/j.bjid.2020.05.005. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32504551; PMCID: PMC9392143.

Waagsbo B, Sundoy A, Paulsen EQ. 2008. Reduction of unnecessary i.v. antibiotic days using general criteria for antibiotic switch. Scand J Infect Dis 40:468-473.

WHO, Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation, (2017).

APÊNDICES

Apêndice 1. Antibióticos sujeitos ao descalonamento de via:

MEDICAMENTO EV	CONCENTRAÇÃO ENDOVENOSA	CONCENTRAÇÃO ORAL	BIODISPONIBILIDADE ORAL
Amoxicilina^a		500mg	60 - 90%
Amoxicilina/Ácido Clavulânico^a	1g/200mg	500/125mg	60 - 90%
Azitromicina^{ab}	500mg	500mg	60 - 90%
Cefalexina		500mg e 1g	>90%
Cefuroxima	750mg	250mg e 500mg	>90%
Ciprofloxacino^b	200mg e 400mg	500mg	>90%
Clindamicina	600mg	300mg	>90%
Claritromicina		500mg	50%
Doxiciclina		100mg	60 - 90%
Fluconazol^b	200mg	150mg	>90%
Levofloxacino^a	500mg	500mg	99%
Linezolida	600mg	600mg	100%
Metronidazol^b	500mg	400mg	100%
Moxifloxacino	400mg	400mg	>90%
Nitrofurantoina^a		100mg	87% em jejum/ 94% com alimento
Rifampicina^b		300mg	> 90%
Sulfametoxazol/ Trimetropim^a	400/80MG/5ML	400/80MG	90 - 100%

a. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.

b. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics. 2014 Apr;5(2):83.

Apêndice 2. Administração por sonda:

A formulação ideal para passagem em sonda é solução ou suspensão, porém nem todos os medicamentos estão disponíveis nesta apresentação.

- Quando a única opção for o comprimido, é necessária a consulta na tabela em anexo. Caso o medicamento escolhido não esteja na tabela, a administração desta via sonda não é indicado.
- A diluição deve ser realizada com água destilada na seringa, aguardar a total dissolução, e administrar via sonda. Quando a formulação for cápsula, essa deverá ser aberta e seu conteúdo misturado com água destilada na seringa e administrado via sonda.
- Administrar 20mL de água destilada antes e após cada medicação para evitar obstruções e garantir a administração da dose completa.
- Parar a alimentação antes da administração, conforme a particularidade de cada medicamento descrito na tabela.

Medicamentos antibióticos que podem ser administrados por via sonda:

MEDICAMENTO	ORIENTAÇÕES GERAIS
Amoxicilina (500mg cáps)	Não deve ser partido ou triturado. Abrir a cápsula e dispersar em 10mL de água.
Amoxicilina + Ácido clavulânico (500 + 125mg, cpr revestido)	Não deve ser partido ou triturado. Abrir a cápsula e dispersar em 10mL de água.
Azitromicina (500mg, cpr)	Pode triturar. Redução significativa da biodisponibilidade e eficácia quando administrado com nutrição enteral. Pausar a dieta 1 hora antes da administração. Diluir com 10 ml de água destilada.
Cefalexina (500mg e 1g, cpr revestido)	Medicamento possui revestimento e excipientes que podem obstruir a sonda quando macerados. Alternativa: Cefalexina Suspensão.
Cefuroxima (250mg e 500mg, cpr revestido)	Não deve ser macerado, conforme orientações do fabricante. Alternativa: Cefuroxima Suspensão
Ciprofloxacino (500mg, cpr)	A administração simultânea a dieta enteral pode acarretar a diminuição da absorção do fármaco. Recomenda - se pausar a dieta enteral 1 hora antes e 1 hora depois da administração. A biodisponibilidade pode variar de 31-82% quando coadministrada com a NE contínua.
Claritromicina (500mg, cpr revestido)	Não há estudos sobre eficácia, segurança e farmacocinética. Alternativa: Claritromicina Suspensão
Clindamicina (300mg, cap)	Não deve ser partido ou triturado. Abrir a cápsula e dispersar em 10mL de água.
Doxicilina (100mg cpr)	Pode ser triturado. A administração simultânea com a dieta enteral pode acarretar na diminuição da absorção do fármaco. Recomenda - se pausar a dieta enteral 1 hora antes e após a administração.

Fluconazol (150mg, cpr)	Não pode triturar. Abrir a cápsula e aguardar a dissolução dos grânulos em 20mL de água. Administrar após completa solubilização.
Levofloxacino (500mg, cpr revestido)	A administração simultânea a dieta enteral pode acarretar a diminuição da absorção do fármaco em até 25% devido á complexação com íons Ca, Zn, Mg e Al. Recomenda - se pausar a dieta enteral 1 hora antes e após. Triturar o comprimido, diluir em 10mL de água.
Linezolida (600mg, cpr revestido)	Medicamento possui revestimento e excipientes que podem obstruir a sonda quando macerados.
Metronidazol (250mg, cpr)	Pode triturar o comprimido, diluir em 10mL de Água, pausar a dieta 1 hora antes e após realizar a lavagem da sonda.
Moxifloxacino (400mg, cpr revestido)	
Nitrofurantoína (100mg, cap)	Não há estudos sobre eficácia, segurança e farmacocinética. Alternativa: Nitrofurantoína Suspensão.
Pirimetamina (25mg, cpr)	Pode ser triturado. Administrar simultaneamente a nutrição enteral.
Rifampicina	Não há estudos sobre eficácia, segurança e farmacocinética. Alternativa: Rifampicina Suspensão.
Sulfadiazina (500mg, cpr)	O comprimido pode ser triturado, dissolvido em água para evitar cristalúria e administrado imediatamente.
Sulfametoxazol + trimetoprima 400mg + 80mg, cpr ou 200mg + 40mg/ 5mL, Suspensão	O comprimido possui princípio Ativo e excipientes que quando macerados podem causar obstrução da sonda. Alternativa: Sulfametoxazol + trimetoprima Suspensão.

Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo:

Thomson Healthcare.

ISMP, Brasil. Preparo e administração de medicamentos via sonda enteral ou ostomias. Disponível em <<http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2016/03/Boletim-sondas.pdf>>

GIMENES, F. R. E.; ANACLETO, T. A. (ORG. Preparo e administração de medicamentos via sonda enteral ou ostomias ISMP Brasil – Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. 2015.

Recomendações para administração de medicamentos via sonda – Unidade de Dispensação Farmacêutica - HU-UFGD/Ebserh, 2017. 17 p.

White, Rebecca, and Vicky Bradnam. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. Pharmaceutical Press, 2015.

Potter, Patricia. Fundamentos de enfermagem. Elsevier Brasil, 2014.

Lima G; Negrini N. M. M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. Einstein. 2009; 7(1 Pt 1):9-17.

Apêndice 3. Tipos de descalonamento de via: (adaptado de Kupper, 2008.)

- Terapia sequencial: Troca do medicamento na forma EV para o mesmo composto na forma VO.
- Terapia de troca: Troca do medicamento na forma EV por um composto diferente na forma VO, porém de mesma potência e classe medicamentosa.
- Terapia descalonada: Troca do medicamento na forma EV por um composto VO diferente, de mesma classe ou não, de dose, espectro (antibióticos) e posologia diferentes.

Apêndice 4. Tabela com os resultados das culturas por sitio de infecção:

Sítio	Microrganismo	Número
Sangue	<i>Enterobacter</i> spp	1
	<i>S. aureus</i>	5
Respiratório	<i>E. coli</i>	1
	<i>S. aureus</i>	28
	<i>Klebsiella</i> spp.	7
	<i>A. baumannii</i>	3
	<i>P. aeruginosa</i>	3
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
	<i>Enterobacter</i> spp.	2
	<i>Burkholderia cepacia</i> + <i>S. aureus</i>	1
	<i>E. coli</i>	3
	<i>Klebsiella</i> spp. + <i>S. aureus</i>	2
	<i>E. coli</i> + <i>S. aureus</i>	1
	<i>Enterobacter</i> spp. + <i>S. aureus</i>	1
	<i>E. coli</i>	1
	<i>Klebsiella</i> spp. + <i>Serratia</i> spp.	1
	<i>Staphylococcus</i> spp. (non-aureus)	2
	<i>Serratia</i> spp.	1
	<i>Proteus</i> spp.	1
	<i>Streptococcus</i> spp.	2
	<i>Acinetobacter</i> spp. + <i>Enterobacter</i> spp.	1
	<i>Enterobacter</i> spp. + <i>Klebsiella</i> spp.	1
	<i>Pseudomonas</i> spp. + <i>E. coli</i>	1
Tecido e Partes moles	<i>Streptococcus</i> spp.	1
	<i>S. aureus</i>	1
	<i>Klebsiella</i> spp.	1
	<i>Enterobacter</i> spp. + <i>Enterococcus</i> spp.	1
	<i>Leclercia</i> spp. + <i>Enterococcus</i> spp.	1
	<i>Citrobacter</i> spp.	1
Urinário	<i>E. coli</i>	2
	<i>Klebsiella</i> spp.	1
	<i>Proteus</i> spp.	1
Outros	<i>Staphylococcus</i> spp. (não-aureus)	2

ANÊXOS

TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES IMPOSSIBILITADOS – FAMILIAR OU RESPONSÁVEL

Meu familiar ou pessoa por quem sou responsável está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar do **Estudo clínico, controlado e randomizado de terapia sequencial de antimicrobianos intravenosos para formulação oral em unidade de terapia intensiva (UTI)**. Que tem como objetivo avaliar a não inferioridade da terapia sequencial intravenosa (IV) para via oral (VO) de antimicrobianos em pacientes críticos internados em hospitais brasileiros.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

A participação da pessoa por quem sou responsável será de permitir a troca da terapia de antimicrobianos IV para VO. O antimicrobiano será uma escolha da equipe assistencial, em que os pesquisadores não influenciarão na escolha.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Os benefícios serão a diminuição de utilização acesso venoso central ou periférico, que podem induzir ao risco de “flebite” (Inflamação/Infecção no local do acesso). Também a alta precoce da UTI para a Unidade de Internação, possibilitando, então, a alta hospitalar antecipada.

O risco a que será exposto o participante desta pesquisa é a possibilidade da divulgação indevida dos dados. No entanto, os pesquisadores comprometem-se a seguir os critérios da ética, mantendo sigilo dos dados coletados durante todas as etapas do processo. Outro risco, seria o de falha terapêutica no momento em que o medicamento seja trocado para VO. Porém, o tratamento não será comprometido podendo retornar a terapia IV.

SIGILO E PRIVACIDADE

Estou ciente de que minha privacidade e do meu familiar ou do participante que sou responsável, será respeitada, ou seja, meu e do participante que sou responsável nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar ou a de quem eu sou responsável, será mantido em sigilo. Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição dos dados de pesquisa.

AUTONOMIA

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação. Também fui informado de que posso recusar que o meu familiar ou a pessoa a qual me responsabilizo participe do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, o meu familiar ou a pessoa que me responsabilizo não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que está recebendo.

RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO

Não haverá qualquer tipo de despesa decorrente da participação na pesquisa. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

CONTATO

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são FELIPE TUON e DAYANA OLIVEIRA e com eles poderei manter contato pelos telefones (041) 988521893 e (041) 98790-9567, respectivamente.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR (CEP) pelo telefone (41) 3271-2292 entre segunda e sexta-feira das 08h00 às 17h30 ou pelo e-mail nep@pucpr.br.

DECLARAÇÃO

Declaro que li e entendi todas as informações presentes neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de discutir as informações deste termo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e eu estou satisfeito com as respostas. Entendo que receberei uma via assinada e datada deste documento e que outra via assinada e datada será arquivada nos pelo pesquisador responsável do estudo.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento para que meu familiar ou a pessoa que me responsabilizo participe, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação.

Dados do participante da pesquisa	
Nome do paciente:	
Nome do Familiar ou responsável:	
Telefone:	
e-mail:	

Curitiba, ____ de ____ de ____.

Assinatura do familiar ou responsável pelo
paciente da pesquisa

Assinatura do Pesquisador

PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO

Gasparetto J, Tuon FF, Dos Santos Oliveira D, Zequinao T, Pipolo GR, Ribeiro GV, Benincá PD, Cruz JAW, Moraes TP. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy: a cross-sectional study in critical care units. *BMC Infect Dis*. 2019 Jul 22;19(1):650. doi: 10.1186/s12879-019-4280-0. PMID: 31331272; PMCID: PMC6647098.

Zequinao T, Gasparetto J, Oliveira DDS, Silva GT, Telles JP, Tuon FF. A broad-spectrum beta-lactam-sparing stewardship program in a middle-income country public hospital: antibiotic use and expenditure outcomes and antimicrobial susceptibility profiles. *Braz J Infect Dis*. 2020 May-Jun;24(3):221-230. doi: 10.1016/j.bjid.2020.05.005. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32504551; PMCID: PMC9392143.

Yamada CH, Telles JP, Oliveira DDS, Cieslinski J, Ribeiro VST, Gasparetto J, Tuon FF. Comparison of intermittent versus continuous-infusion vancomycin for treating severe patients in intensive care units. *Braz J Infect Dis*. 2020 Jul-Aug;24(4):356-359. doi: 10.1016/j.bjid.2020.07.001. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32763234; PMCID: PMC9392078.

Tuon FF, Yamada CH, Cieslinski J, Dos Santos Oliveira D, Ribeiro VST, Gasparetto J, Telles JP. Cerebrospinal Fluid Penetration of Vancomycin During Continuous Infusion Therapy in Patients With Nosocomial Ventriculitis. *Ther Drug Monit*. 2021 Dec 1;43(6):807-811. doi: 10.1097/FTD.0000000000000907. PMID: 34780393.

Loesch GH, Cruz JAW, Gasparetto J, Oliveira DDS, Telles JP, Tuon FF. Cost minimization analysis of outpatient parenteral/oral antibiotic therapy at a trauma hospital: Public health system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Dec;42(12):1445-1450. doi: 10.1017/ice.2021.22. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33618784.

Tuon, F. F., Pepes, A., Oliveira, D. D. S., Zequinao, T., Cruz, J. A. W., & Telles, J. P. (2021). Cost-minimization in Health: Linezolid versus vancomycin with serum monitoring in patients with incipient renal failure – a simulation and real-life / Minimização de custos em Saúde: Linezolida versus vancomicina com monitoramento sérico em pacientes com insuficiência renal incipiente - uma simulação e vida real. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(4), 17974–17987. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-275>.

Entrevista para Revista “O farmacêutico em Revista – CRF/PR”:

<https://www.crfpr.org.br/uploads/revista/39532/cvWZcrPHkNCVJTUMZTHiIePluoYP7UT1.pdf>

ANTIMICROBIANOS

ECONOMIA

Na primeira fase do estudo, em 2016, houve uma economia de 300 mil dólares em um período de 12 meses. Na segunda fase, com duração de 18 meses, o projeto gerou uma redução de aproximadamente 500 mil dólares. Atualmente, o trabalho da prescrição racional de antibióticos produz uma economia de 40 mil reais por mês para o Hospital.

RECONHECIMENTO

O trabalho foi citado recentemente em uma revisão sistemática sobre estratégias assistenciais para consumo racional de antibióticos em países em desenvolvimento da Organização Mundial da Saúde (*Bulletin of the World Health Organization em 2018, intitulado Mobile health application to assist doctors in antibiotic prescription - an approach for antibiotic stewardship*). “Ficamos lisonjeados. Um projeto brasileiro, inovador, com desenvolvimento de um produto que pode ser expandido facilmente para outros locais, desde que seja adaptado a realidade epidemiológica local”,



Farmacêutica clínica,
Dayana dos Santos Oliveira, responsável pelo
Programa de Gerenciamento do Uso Racional de
Antimicrobianos no Hospital Universitário Cajuru

“

ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA (EM REVISÃO DE PARES)

**INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY (QUALIS A2,
FATOR DE IMPACTO = 6,22 JCR)**

TITLE: Enteric versus intravenous antibiotics for critically ill patients not in shock: A noninferiority study

SHORT TITLE: Enteral antibiotics in ICU

AUTHORS:

Dayana dos Santos Oliveira (1), Julia Vitória da Rocha (2), Juliano Gasparetto, Douglas Eduardo Cardoso (4), Carolina Hikari Yamada (4), Joao Paulo Telles (1, 3, 4) Felipe Francisco Tuon (3)

(1) Hospital Universitário Cajuru, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, 80215-901, Brazil.

(2) School of Pharmacy, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba PR, Brazil.

(3) Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba PR, Brazil.

(4) Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Infectious Diseases Department, Curitiba, PR, Brazil

CORRESPONDING AUTHOR:

Felipe F. Tuon

Phone/Fax: 55-41-3071 1133

Email: felipe.tuon@pucpr.br

Rua Imaculada Conceição, 1155

Curitiba, PR, Brazil

ZIP Code 80215-901

ABSTRACT

Objective: Although there are some concerns regarding the use of enteral (EN) antibiotics in the intensive care unit (ICU), evidence against this approach has not been previously evaluated. This study aimed to assess the non-inferiority of sequential intravenous (IV) to EN antibiotics in critically ill patients with infection.

Design: This was a prospective, multicenter, randomized, unblinded clinical trial of patients with infections who received antibiotic therapy.

Setting: Two University hospital including patients from mixed ICUs.

Patients and participants: Patients admitted in the ICU with diagnosis of infection.

Intervention: The study compared sequential IV to EN therapy in patients who will maintain standard IV therapy (IV group). Outcome variables included mortality and clinical improvement on days 3, 5 and 10. Secondary outcomes included costs and length of stay in the hospital and ICU. Microbiological failure was also evaluated.

Results: Sixty-seven and 60 patients were included in the EN and IV groups, respectively. Most patients were classified as infected (66.1%), followed by those with sepsis (33.1%). Microbiologically guided treatment was more frequent in the IV group (68 vs. 52%). Global mortality of the patients in both groups was similar (31% in the EN group and 30% in the IV group). The clinical outcomes on days 3, 5, and 10 were similar between the groups. Of the 67 patients in the EN group, 7 (10.5%) required a return to IV route of antibiotics. Drug costs in the IV group increased by 207%.

Conclusion: This is the first controlled and randomized study to evaluate a stewardship program of the oral/EN route of antibiotic administration in the ICU, showing no clinical and survival difference, but less costs and similar safety with EN antibiotics.

KEYWORDS: antimicrobial stewardship; enteral antibiotic; cost-minimization; oral switch; intensive care unit

INTRODUCTION

Most patients receive intravenous (IV) antibiotics during intensive care unit (ICU) hospitalization because of several factors, including the severity of their infection and the low bioavailability of some enteral (EN) antibiotics. Furthermore, despite the high bioavailability of antibiotics, there is concern about digestive tract function in the early stages of sepsis ¹⁻³. In hospitalized patients, after an initial 72-h stabilization period, 83% of patients would be using IV antibiotics unnecessarily, a 200% increase in the cost of some classes of antibiotics, and the length of hospital stay ⁴.

Antimicrobial stewardship programs can be defined as a set of actions carried out in hospitals for the rational use of antibiotics, reduction of adverse events, dosage errors, emergence of multidrug-resistant bacteria, and length of hospital stay ⁵. The performance of a multidisciplinary team, comprising of these programs, including clinical pharmacists, physicians, and nurses, is associated with reduced in-hospital mortality ^{6,7}.

While the literature is consistent with a transition from IV to EN antibiotics in hospitalized patients, it lacks data on a similar approach in critically ill patients ⁸. Although there are some concerns regarding the use of EN antibiotics in the ICU, some classes of antibiotics, such as quinolones have EN bioavailability similar to IV antibiotics even when administered to critically ill patients ⁹. Switching from IV therapy to oral route can bring some benefits, such as early discharge, reduced risk of bacteremia, reduced use of venous access and thrombophlebitis, and lower treatment costs ^{10,11}.

Although there are studies showing the effectiveness of EN antibiotics in ICU patients, there are no controlled and randomized clinical studies demonstrating the non-inferiority

of this approach. This study aimed to assess the non-inferiority of sequential IV administration to EN antibiotics in critically ill patients.

METHODS

Study Design

This is a prospective, multicenter, randomized, unblinded clinical trial of patients with infections receiving antibiotic therapy in the ICU, comparing sequential IV to EN therapy (EN group) with patients who will maintain standard IV therapy (IV group). Inclusion of patients was carried out in two Brazilian hospitals, both referring to trauma, neurosurgery, general surgery, and clinical patients. In total, 120 ICU beds were included in this study. The local ethics committee approved this study before starting randomization on April 23, 2020, with an opinion number of 3,987,566. Consent forms were applied to conscious patients or legal representatives of unconscious patients. We considered a non-inferiority study with a sample power of 80%, confidence interval of 90%, and non-inferiority limit of 10% for calculation the study population. In this study, 60 patients were considered in each group (group 1 and 2) and randomized in a 1:1 ratio of IV and EN antibiotics.

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria were (i) ≥ 18 years of age; (ii) admitted into the ICU without discharge within 48 h; (iii) clinical diagnosis of infection; (iv) oral or enteral feeding regularly; (v) availability of an EN dosage suitable for the prescribed medication; (vi) absorption and bioequivalence of the EN dosage compared to the IV dosage; (vii) signed consent of the patient and ICU team; and (viii) at least 24 h of clinical improvement.

Exclusion criteria were (i) patients with a life expectancy ≤ 24 h; (ii) patients in whom treatment was considered futile; (iii) diet intolerance or refusal to receive EN medications; (iv) refusal by the care team; (v) high gastrointestinal bleeding; or (vi) lack of EN drug alternative to IV due to microbiological results. Additionally, patients with COVID-19 were excluded from this study.

Intervention

After fulfilling the inclusion criteria and randomization (online system for randomization), the patients were allocated to IV group or EN group. In the EN group, the patients had their IV antibiotics changed to EN antibiotics, as defined by the attending physician together with the antimicrobial stewardship team. In the IV group, the patients remained on IV. The researcher did not influence the assistant physician's decision regarding therapy duration. Supplementary Table 1 shows the commercially available options for EN use. The form of administration, whether oral or by EN tube, is described in Supplementary Table 2.

Clinical and Microbiological Data

The following clinical and laboratory data were evaluated: sex, age, total days on IV and EN antibiotics, mechanical ventilation duration, length of hospital and ICU stay, use of vasoactive drugs, comorbidities (Charlson index), and outcomes. The Acute Physiology

and Chronic Health Disease Classification System II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores were assessed on the day of admission. The severity of the infection was graded according to the following sepsis criteria: sepsis (fatal organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, suspected or overt infection, and an acute increase of ≥ 2 points in the SOFA scores in response to an infection, representing organ dysfunction) and septic shock (hypotension requiring vasopressors to maintain mean arterial pressure >65 mmHg and serum lactate level of >2 mmol/L despite adequate fluid resuscitation)¹². All identified microorganisms, as well as infection sites were evaluated. Antimicrobial adequacy according to susceptibility tests was included in the analysis.

Definition of Clinical Improvement

Each infection has its own signs and symptoms to evaluate the clinical response. We considered general data on the clinical improvement of sepsis on days 3, 5, and 10. Patients with at least 24 h of clinical improvement or clinical stability are those with a temperature $<37.8^{\circ}\text{C}$, heart rate <100 beats/min, respiratory rate <24 breaths/min, systolic blood pressure >90 mmHg, arterial saturation of oxygen $>90\%$ or $\text{pO}_2 >60$ mmHg in room air, ability to maintain EN intake, and normal mental status¹³.

Outcomes

The primary outcome was patient mortality. The global and 30-day mortality and survival curves were evaluated. Secondary outcomes included length of hospital and ICU stay. Microbiological failure was also evaluated, which considered persistence of similar microorganism at the infection site.

Statistical Analysis

Qualitative data are described as percentages, and quantitative data are described as arithmetic mean or median values, according to the distribution pattern. Standard deviation and 25% and 75% interquartile ranges were the distribution variables for the mean and median, respectively. Risk factors associated with outcomes were calculated according to each variable and its distribution, as determined by the Student's t-test, Mann-Whitney test, chi-square test, or Fisher's exact test. Differences of less than 5% ($p < 0.05$) were considered statistically significant. For multivariate analysis, all the variables with statistical significance in the univariate analysis were included in the binary logistic regression. Survival curves (Kaplan-Meier) were constructed from the time of initiation of antibiotic therapy until the patient's death or discharge. Overall mortality was included in the analysis, 30-day mortality curves were constructed, and the Gehan-Breslow-Wilcoxon test was performed. All the tests were performed using SPSS 23.

RESULTS

Patients Disposition

Of the 142 eligible patients, 15 were excluded before the randomization. The main reasons for this were (i) clinical deterioration on the day of randomization (53%); (ii) disagreement between the ICU team and oral switch (33%); and (iii) antimicrobial withdrawal on the day of randomization (13%) (Figure 1). After the exclusion, 67 patients were included in the EN group and 60 in the IV group. Table 1 shows baseline patient data. The groups were similar in terms of age, sex, total length of hospital and ICU stay, comorbidities, and severity scores (SOFA and APACHE II). The most common site of infection was the respiratory tract, followed by the soft tissues (77.1% and 7.0 %, respectively). Considering the sepsis criteria, most patients were classified as having infection (66.1%), followed by sepsis (33.1%) with only one case of septic shock (0.8%). Approximately 25% of all patients were receiving vasoactives at baseline, but only patient fulfilled septic shock criteria. There was no difference in sepsis criteria between the IV and EN groups ($p=0.385$).

The only difference between the IV and EN groups was in antibiotic therapy. Empirical therapy was employed in 48% of the EN group and 32% of the IV group. Therefore, microbiologically guided treatment was more frequent in the IV group (68 vs. 52%). The duration of antibiotic use was similar between both groups.

Gram-positive cocci, mainly *S. aureus* (49%) were the most important group of identified pathogens. *Enterobacterales* (34%) were mainly *Klebsiella* spp. (12%) and *E. coli* (10%).

Only 13% of the infections were polymicrobial (Table 2). The culture results by infection site are described in Supplementary Table 3.

Antimicrobial Changes after Randomization

Before randomization, the most commonly used antibiotic was quinolone (levofloxacin or ciprofloxacin) (37%), followed by ceftriaxone (21%) (Table 3). Monotherapy was more frequent considering that respiratory tract infections were the main diagnosis. After randomization in the EN group, quinolones continued to be the most prescribed drug (47%), followed by amoxicillin with clavulanate (24%), and sulfamethoxazole-trimethoprim (18%). In patients with microbiological identification of the infection, therapy was adequate in 86% of the patients (65/76) before the randomization.

Safety

The global mortality of patients in both groups was similar (31% in the EN group and 30% in the IV group). Furthermore, the clinical outcomes on days 3, 5, and 10 (improvement, failure, and indifferent) did not differ between the groups. Thirty-days survival Kaplan–Meier curve is shown in Figure 2. The survival rate was similar between the IV and EN groups ($p=0.992$). Only two patients presented with microbiological failure in the IV group. Of the 67 patients in the EN group, seven (10.5%) needed a return to the IV route of antibiotics (two treatment failures without microbiological identification, two

bacteria susceptible to only IV antibiotics, and three patients presented with gastric stasis).

Costs Impact

The total cost of antibiotics in the EN group was USD 1243.00, which included pre-intervention IV antibiotics and after intervention with EN antibiotics. Considering a simulation that patients in the EN group did not change the drug to the EN route by maintaining the IV drugs, the total cost would be USD 2575.35, with an increase of 207%.

DISCUSSION

The use of antibiotics via the EN route is a concern for to the ICU team because of the risk of absorption and low bioavailability, which may not reach the therapeutic targets predicted by pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD). Our study demonstrated that the use of EN antibiotics in patients with infection, even in cases of sepsis, did not result in a clinical outcome different from the use of IV antibiotics. Additionally, there was a cost reduction, and two patients experienced failure in EN therapy.

According to the last Resistance and Use Surveillance System from the World Health Organization, low- and middle-income countries present more *E. coli* resistant to cephalosporins and *S. aureus* resistant to methicillin ¹⁴. Additionally, high rates of resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* have been reported worldwide. For instance, >60% of *Acinetobacter* spp. isolates are resistant to carbapenems ¹⁴. Furthermore, antimicrobial resistance is commonly observed in ICUs ¹⁵. These data highlight the need for ASP teams to reduce antimicrobial resistance, while still in time. Nevertheless, if traditional options, such as carbapenems for extended spectrum beta-lactamases (ESBL) isolates and vancomycin for methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) isolates continue to be used to treat them, there will be few strategies that can significantly impact resistance. Even in the presence of resistance, oral antimicrobial options can be made, such as doxycycline for *Acinetobacter* spp., quinolones for ESBL or AmpC, and sulfamethoxazole-trimethoprim for MRSA ¹⁶. Therefore, once a patient achieves minimum clinical safety to oral switching, a change in therapy can be performed. However, clinicians should be aware that the criteria can be categorically defined and do not rely only on general perception. Based on the same ASP protocol, our team demonstrated important hospital costs and resistance impacts ⁵.

Recent studies have demonstrated that "alternative" options may reach similar outcomes like "traditional" options. For instance, in a case-control study, sulfamethoxazole-trimethoprim was found to be similar to vancomycin ¹⁷. Non-carbapenem options (e.g., quinolones) to treat ESBL tract infection have also been demonstrated to be non-inferior to carbapenem options ¹⁸. Nevertheless, despite these studies not evaluating only oral-based therapy, antimicrobial oral switch could be used, and it has been an issue of review more than 20 years ago ¹⁹.

Cunha et al. stated that if bioavailability is high, a change to the oral route should be evaluated ²⁰. Indeed, the strategy may be inappropriate in the first hours of treatment, when the patient is still in a state with a greater inflammatory response, and gastroparesis due to sepsis can lead to failure of absorption ²⁰. If the drugs used have high bioavailability, such as quinolones, metronidazole, clindamycin, doxycycline, and sulfa drugs, the possibility of reaching PK/PD target is guaranteed ²⁰⁻²². The PK/PD target will also depend on the MIC of the microorganism, and it is essential that antimicrobial stewardship is aware of these values to ensure clinical response. Therefore, our results are consistent with those reported by Cunha et al., which suggested that IV route is important; however, mainly for those under initial therapy, low gastrointestinal absorption, or unmatching oral alternatives according to microbiological results.

When EN therapy is considered, it is important not only to be concerned about achieving concentrations to reach the PK/PD target but also the susceptibility profile, since almost 50% of the EN group received empirical therapy. In our study, even in the ICU patients, the incidence of multidrug-resistant bacteria was low, favoring a clinical response equal to that of the IV therapy. However, in hospitals with a high incidence of multidrug-resistant bacteria, we recommend that EN therapy be guided only after obtaining a susceptibility test result. The use of a cumulative antibiogram by the antimicrobial

stewardship team is an ideal strategy in such cases ¹⁶. There is a myth that vasoactive drugs can impair the enteral absorption; however, norepinephrine (the major vasoactive drug used in our study) has minimal impact on mesenteric blood flow ²³.

The cost reduction of sequential IV to EN therapy is obvious, considering the cost of the oral drugs and supplies used for infusion. Some studies have demonstrated these results in common infections, such as community-acquired pneumonia ²⁴, urinary tract infections ²⁵, intra-abdominal infections ²⁶, as well as osteomyelitis ²⁷. We previously published a retrospective study of EN therapy in the ICU, comparing this strategy with patients who received IV therapy ¹¹. The impact was significant in terms of costs and length of hospital stay, without any impact on the outcome. However, the limitation of this study was its retrospective design. Thus, we designed this study to confirm the results, including randomization and continuous follow-up of the patients. The IV route increases the cost of antibiotics by more than 200%.

This study was designed to reduce bias in our previous retrospective study ¹¹. Despite the sample size calculation and randomization, selection bias was possible, considering that empirical therapy was more frequent in the EN group, a possible benefit due to 1) non-infectious disease; and 2) low bioburden to recover the microorganism in classical microbiology (no molecular test was used). The primary endpoint chosen was mortality. However, assessing differences in mortality in critically ill patients is complex, and anticipating a difference of 10% (as defined in the study design) is overly optimistic of the impact. As an open label study in which exclusion criteria included at the "refusal of the care team", patients who were "sicker" were denied consideration out of fear that they would not do well with enteral antibiotic therapy.

In conclusion, this is the first controlled and randomized study evaluating a stewardship program of the oral/EN route of antibiotic administration in the ICU, showing no clinical and survival difference between EN and IV antibiotics with reduced costs and safety.

Acknowledgements

None

Conflicts of interest:

Authors have no conflict of interest

Ethics approval and consent to participate

N/A

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

None

Financial support

None

REFERENCES

1. Singh G, Harkema JM, Mayberry AJ, Chaudry IH. Severe depression of gut absorptive capacity in patients following trauma or sepsis. *J Trauma* 1994;36:803-808; discussion 808-809.
2. Johnston JD, Harvey CJ, Menzies IS, Treacher DF. Gastrointestinal permeability and absorptive capacity in sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:1144-1149.
3. Parikh R, Bates JHT, Poynter ME, et al. Pharmacokinetics of omega-3 fatty acids in patients with severe sepsis compared with healthy volunteers: A prospective cohort study. *Clin Nutr* 2020;39:958-965.
4. Waagsbo B, Sundoy A, Paulsen EQ. Reduction of unnecessary i.v. antibiotic days using general criteria for antibiotic switch. *Scand J Infect Dis* 2008;40:468-473.
5. Zequinao T, Gasparetto J, Oliveira DDS, Silva GT, Telles JP, Tuon FF. A broad-spectrum beta-lactam-sparing stewardship program in a middle-income country public hospital: antibiotic use and expenditure outcomes and antimicrobial susceptibility profiles. *Braz J Infect Dis* 2020;24:221-230.
6. Ricieri MCB, H.A.; Pasquini-Neto, H.; Okumura, L.M.; Sofka, D.C.; Fachi, M.M.; Motta, F.A. PRAT tool: a harmonization of antimicrobial stewardship program interventions. *J Basic Appl Pharmaceutical Sci* 2021;42:8.
7. Okumura LM, Silva MM, Veroneze I. Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: a cohort study. *Braz J Infect Dis* 2015;19:246-252.
8. Nathwani D, Lawson W, Dryden M, et al. Implementing criteria-based early switch/early discharge programmes: a European perspective. *Clin Microbiol Infect* 2015;21 Suppl 2:S47-55.
9. Rebuck JA, Fish DN, Abraham E. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2002;22:1216-1225.
10. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother* 2014;5:83-87.
11. Gasparetto J, Tuon FF, Dos Santos Oliveira D, et al. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy: a cross-sectional study in critical care units. *BMC Infect Dis* 2019;19:650.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.
13. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72.

14. **WHO. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation. 2017.**
15. **Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect* 2019;8:1747-1759.**
16. **de Carvalho FRT, Telles JP, Tuon FFB, Rabello Filho R, Caruso P, Correa TD. Antimicrobial Stewardship Programs: A Review of Strategies to Avoid Polymyxins and Carbapenems Misuse in Low Middle-Income Countries. *Antibiotics (Basel)* 2022;11.**
17. **Eliakim-Raz N, Hellerman M, Yahav D, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole versus vancomycin in the treatment of healthcare/ventilator-associated MRSA pneumonia: a case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:882-887.**
18. **Anderson DT, Albrecht B, Jones KA, et al. Efficacy of Noncarbapenem beta-Lactams Compared to Carbapenems for Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacterales Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac034.**
19. **Cunha BA. Intravenous to oral antibiotic switch therapy. *Drugs Today (Barc)* 2001;37:311-319.**
20. **Cunha BA. Oral antibiotic therapy of serious systemic infections. *Med Clin North Am* 2006;90:1197-1222.**
21. **Jaruratanasirikul S, Jaspattananon A, Wongpoowarak W, Nawakitrangsan M, Thengyai S, Samaeng M. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling of Oral Levofloxacin. *J Med Assoc Thai* 2018;99:886-892.**
22. **Punjabi C, Tien V, Meng L, Deresinski S, Holubar M. Oral Fluoroquinolone or Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. ss-lactams as Step-Down Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia: Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2019.**
23. **Woolsey CA, Coopersmith CM. Vasoactive drugs and the gut: is there anything new? *Curr Opin Crit Care* 2006;12:155-159.**
24. **Ciarkowski CE, Timbrook TT, Kukhareva PV, et al. A Pathway for Community-Acquired Pneumonia With Rapid Conversion to Oral Therapy Improves Health Care Value. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa497.**
25. **Concia E, Marchetti F, Group LS. Early discharge of hospitalised patients with community-acquired urosepsis when treated with levofloxacin in sequential therapy. *Arch Ital Urol Androl* 2006;78:112-114.**

26. Walters DJ, Solomkin JS, Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Pharmacoeconomics* 1999;16:551-561.
27. Loesch GH, Cruz JAW, Gasparetto J, Oliveira DDS, Telles JP, Tuon FF. Cost minimization analysis of outpatient parenteral/oral antibiotic therapy at a trauma hospital: Public health system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021:1-6.

FIGURE AND TABLE LEGENDS

Figure 1. Flowchart of patients randomized to maintain IV antibiotic or switch to enteral route admitted into the ICU with a diagnosis of infection.

Figure 2. Survival curve of patients randomized to maintain IV antibiotic or switch to enteral route admitted into the ICU with a diagnosis of infection.

Table 1. Baseline data of patients randomized to maintain IV antibiotic (IV group) or switch to enteral route (EN group). ICU, intensive care unit.

Table 2. Microorganisms identified in 127 patients with infection admitted to ICU enrolled in the study of enteral switch of antibiotics. MSSA, Meticillin susceptible *S. aureus*; MRSA, Meticillin resistant *S. aureus*; ESBL, Extended spectrum beta-lactamases

Table 3. Antibiotics used before and after randomization of the patient to maintain IV therapy or switch to enteral therapy.