Marianne Amada Zacchi

**Avaliação da eficácia de programa de terapia
sequencial de antimicrobiano em hospital oncológico**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientador: Prof. Dr. Edson Abdala

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Zacchi, Marianne Amada

Avaliação da eficácia de programa de terapia sequencial de antimicrobiano em
hospital oncológico / Marianne Amada Zacchi. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Edson Abdala.

Descritores: 1.Oncologia 2.Hospitalização 3.Antibióticos 4.Administração
intravenosa 5.Farmacêuticos 6.Infectologia 7.Hospitais 8.Neoplasias 9.Estudos
retrospectivos

USP/FM/DBD-381/16

Dedico este estudo ao meus pais, por serem
meus pilares, pelo amor incondicional e
dedicação a nossa família.

Agradecimentos

A Deus, por ter me dado força em todos os momentos e nunca me deixar desistir.

Ao professor Dr. Edson Abdala por sua orientação, apoio, paciência e dedicação em todos os momentos do estudo. A quem tenho admiração.

Aos meus pais Marcos Antônio Zacchi e Sônia Maria Zacchi, sempre presentes na minha vida e em meus estudos.

Ao meus queridos irmãos João, Priscilla, Elias, Heber, Celeste, Rachel e Victor, por todo incentivo, amor e carinho.

Ao meu esposo Bruno Ferraz, pelo estímulo, cumplicidade, companheirismo, amor e respeito.

À Dra. Maristela Freire, pela orientação e ajuda na construção dos resultados estatísticos.

À toda equipe da Farmácia Clínica - ICESP, à Rejane e à Tamara, e em especial ao Alberto, pela oportunidade de desenvolver esse estudo.

À banca de qualificação, Dra. Ligia Pierrotti, Dr. Karim Ibrahim e Dra. Solange Bricola, pelas sugestões e contribuições neste estudo.

À equipe do SCIH - ICESP, por todo apoio e análise das fichas. Em especial ao Nicolas, por toda atenção dada no andamento desse projeto.

Aos médicos residentes do ICESP, pela cooperação na aplicação do protocolo.

Às minhas colegas e amigas Eugenia, Gabriela, Camila, Selma, Alessandra e Natalia, pelo incentivo.

À Roseli, da secretaria de pós-graduação, que me ofereceu todo suporte necessário.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização desse estudo.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	13
3	MÉTODO	15
3.1	Desenho do Estudo	16
3.2	Casuística.....	16
3.2.1	CrITÉRIOS de inclusÃO.....	16
3.2.2	CrITÉRIOS de exclusÃO.....	17
3.3	Etapas do estudo.....	17
3.3.1	Pré-intervenção.....	17
3.3.2	Intervenção	18
3.3.2.1	Protocolo de Avaliação para Terapia Sequencial	18
3.4	Definições.....	21
3.4.1	Uso do antimicrobiano	21
3.4.2	Diagnósticos oncológicos.....	21
3.4.3	Diagnósticos infecciosos.....	22
3.5	Tratamento Estatístico.....	24
3.5.1	Desfechos	24
3.5.2	Variáveis	25
3.5.3	Análise Estatística.....	26
3.6	Aspectos éticos	26
4	RESULTADOS.....	27
4.1	Características da população estudada	28
4.2	Antimicrobianos avaliados	30

4.3	Avaliações dos desfechos relacionados à terapia sequencial	31
4.3.1	Proporção de troca	31
4.3.2	Proporção de possibilidade de trocas	32
4.3.3	Proporção de trocas realizadas entre trocas indicadas.....	32
4.3.4	Proporção de trocas não sugeridas no período de intervenção	33
4.4	Avaliação de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral	34
4.4.1	Avaliação de fatores associados a troca de levofloxacino intravenoso para oral	36
4.4.2	Avaliação de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral, nos casos de neoplasia da mama	38
5	DISCUSSÃO	41
6	CONCLUSÃO	50
6	ANEXOS	52
7	REFERÊNCIAS	55

Lista de Abreviaturas

IRAS	-	Infecções Relacionas à Assistência à Saúde
IV	-	Intravenosa
VO	-	Via Oral
VIH	-	Vírus da Imunodeficiência Humana
DPOC	-	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ICESP	-	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
UTI	-	Unidade de Terapia Intensiva
ATM	-	Antimicrobiano
SCIH	-	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SNC	-	Sistema Nervosa Central
CDC	-	Centers for Diseases Control and Prevention
ITU	-	Infecção do Trato Urinário
IPPM	-	Infecção de Pele e Partes Moles
ECOG	-	Eastern Cooperative Oncology Group
FMUSP	-	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Lista de Figuras

- Figura 1** – Protocolo de Avaliação de Terapia Sequencial de Antimicrobiano do ICESP 19
- Figura 2** – Fluxo informatizado de comunicação, para avaliação de terapia sequencial, entre Farmácia e Infectologia 20

Lista de Gráficos

- Gráfico 1** – Trocas de antimicrobiano IV para VO em 532 pacientes no período de intervenção (Protocolo de Avaliação para Terapia Sequencial) 32
- Gráfico 2** – Distribuição dos motivos de trocas não sugeridas em 233 pacientes no período de intervenção 33

Lista de Tabelas

Tabela 1 –	Variáveis categóricas, demográficas e clínicas, de 889 pacientes incluídos em análise de terapia sequencial.....	28
Tabela 2 –	Variáveis ordenadas, demográficas e clínicas, de 889 pacientes incluídos em análise de terapia sequencial.....	28
Tabela 3 –	Diagnósticos oncológicos de 889 pacientes avaliados para terapia sequencial	29
Tabela 4 –	Diagnósticos infecciosos de 889 pacientes avaliados para terapia sequencial	30
Tabela 5 –	Antimicrobianos avaliados para terapia sequencial em 889 pacientes.....	31
Tabela 6 –	Análise univariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 889 pacientes – variáveis categóricas.....	34
Tabela 7 –	Análise univariada da associação do tipo de tumor com a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 889 pacientes.....	35
Tabela 8 –	Análise univariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 889 pacientes – variáveis ordenadas	35
Tabela 9 –	Análise multivariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 889 pacientes	36
Tabela 10 –	Análise univariada de fatores associados a troca de levofloxacino de intravenoso para oral em 102 pacientes – variáveis categóricas.....	37

Tabela 11 – Análise univariada de fatores associados ao tipo de tumor e a troca de levofloxacino intravenoso para oral em 102 pacientes..	37
Tabela 12 – Análise univariada de fatores associados a troca de levofloxacino intravenoso para oral em 102 pacientes – variáveis ordenadas	38
Tabela 13 – Análise multivariada de fatores associados a troca de levofloxacino intravenoso para oral em 102 pacientes.....	38
Tabela 14 – Análise univariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 62 casos de neoplasia da mama – variáveis categóricas.....	39
Tabela 15 – Análise univariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 62 casos de neoplasia da mama – variáveis ordenadas	39
Tabela 16 – Análise multivariada de fatores associados a troca de antimicrobiano.....	40

Resumo

Zacchi MA. *Avaliação da eficácia de programa de terapia sequencial de antimicrobiano em hospital oncológico* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016. 61p.

INTRODUÇÃO: Tem havido um crescente interesse em desenvolver programas para oferecer cuidados em casa para as condições que têm sido tradicionalmente tratadas nos hospitais, impulsionado por uma série de fatores, incluindo considerações de custo, a preferência do paciente e o aumento do risco de infecções adquiridas no hospital. As infecções são uma importante causa de internação e os antimicrobianos estão entre os fármacos mais comumente prescritos, o uso inadequado e disseminado está associado ao aparecimento de patógenos resistentes. Na oncologia os pacientes constituem um grupo sob especial risco de infecções. Estudos específicos sobre conversão de antimicrobianos em oncologia não são facilmente encontrados na literatura. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia do protocolo de um programa de terapia sequencial de antimicrobiano em hospital referência em oncologia. **MÉTODO:** Estudo retrospectivo de avaliação de intervenção, realizado em internação de um instituto de alta complexidade em oncologia, no período de maio de 2011 a maio de 2012, com etapa observacional pré-intervenção, e etapa de intervenção com aplicação do protocolo de terapia sequencial, onde ocorre a substituição do mesmo antimicrobiano de via intravenosa para a via oral. **RESULTADOS:** Foram incluídos 889 pacientes, 357 no período pré-intervenção e 532 no período de intervenção. Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de trocas entre os grupos pré-intervenção e intervenção, 33,61% e 37,59% respectivamente (OR 1,19, IC95% 0,90-1,58, p 0,23). Porém houve diferença para uso de levofloxacino, com maior chance de troca no grupo de intervenção (OR 2,94, IC95% 1,58-5,58, p 0,008). A neoplasia de mama como diagnóstico oncológico também foi associada a maior chance de troca (OR 2,10 IC95% 1,04-4,23, p 0,04). **CONCLUSÃO:** A implementação de protocolo de um programa de terapia sequencial em pacientes oncológicos em regime de internação não demonstrou impacto na troca de antimicrobiano IV para VO. Entretanto, resultou em maior chance de troca quando aplicada nos casos do uso de levofloxacino e naqueles cujo diagnóstico oncológico era neoplasia de mama.

Descritores: oncologia; hospitalização; antibióticos; administração intravenosa; farmacêuticos; infectologia; hospitais; neoplasias; estudos retrospectivos.

Summary

Zacchi MA. *Evaluation of effectiveness of a program of sequential antimicrobial therapy in an oncology hospital* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016. 61p.

INTRODUCTION: There has been a growing interest in developing programs to provide home care for some conditions that have traditionally been treated in hospitals due to a number of factors, including cost considerations, the patient's preferences and the increased risk of infections acquired in the hospital. Infections are a major cause of hospitalization and the antimicrobials are among the most commonly prescribed drugs, their improper and widespread use is associated with the emergence of resistant pathogens. Oncology patients constitute a group at particular risk of infections. Specific studies on conversion of antimicrobial agents in Oncology are not easily found in the literature. **OBJECTIVE:** to evaluate the effectiveness of a program of sequential antimicrobial therapy in an Oncology hospital. **METHOD:** Retrospective study of intervention evaluation, conducted in hospitalized patients in an Oncology Institute from May 2011 to May 2012, with an observational pre-intervention step as well as a step of intervention with application of sequential therapy protocol, where the same antimicrobial is administered orally instead of via IV. **RESULTS:** Eight hundred and eighty-nine patients were included, 357 in the pre-intervention phase and 532 in the intervention phase. There was no statistically significant difference in the proportion of changing between the pre-intervention and intervention groups, 33.61% and 37.59% respectively (OR 1.19, IC95% 0.90-1.58, p 0.23). But there was difference for the use of levofloxacin, with greater chance of switching in the intervention group (OR 2.94, IC95% 1.58-5.58, p 0.008). The breast cancer diagnosis was also associated with greater chance of switching (OR 2.10 IC95% 1.04-4.23, p 0.04). **CONCLUSION:** The implementation of a protocol of a sequential therapy program in oncology patients in inpatient regime showed no impact on antimicrobial switch from IV to VO. However, it resulted in higher chance of switch when applied in cases of use of levofloxacin and in those whose cancer diagnosis was breast neoplasm.

Descriptors: medical oncology; hospitalization; antibiotics; administration, intravenous; pharmacists; infectious disease medicine; hospitals; neoplasms; retrospective studies.

1 INTRODUÇÃO

A prática de administração de terapia antimicrobiana em casa e em ambientes de cuidados alternativos foi descrita pela primeira vez em 1974 por Harrison Rucker, e desde então vêm surgindo novas estratégias de tratar o paciente de uma forma mais segura e consciente.¹ Nos últimos anos tem havido um crescente interesse em desenvolver programas para oferecer cuidados em casa para as condições que têm sido tradicionalmente tratadas no hospital, impulsionado por uma série de fatores, incluindo considerações de custo, a preferência do paciente e o aumento do risco de infecções adquiridas no hospital.²⁻⁴

A desospitalização, que é um termo utilizado para a redução do tempo de internação hospitalar, é atualmente uma tendência mundial. Geralmente os leitos hospitalares são limitados, e o desafio no seu gerenciamento é acentuado diante do aumento de pacientes com problemas agudos, crônicos e, principalmente, do aumento da expectativa de vida da população. Sabendo que a internação prolongada tem um grande impacto para o sistema de saúde, as principais vantagens da desospitalização são permitir que os pacientes possam completar o tratamento com segurança e eficácia no conforto da sua casa ou outro local ambulatorial, e evitar alguns inconvenientes, como as complicações relacionadas à assistência intra-hospitalar e as despesas de hospitalização. No entanto, essa prática não será apropriada se as necessidades de cuidados médicos do paciente forem melhor atendidas no hospital. Ainda que o aspecto

econômico seja fundamental, as preocupações financeiras não devem prevalecer sobre o bem-estar e a segurança do paciente.^{1,3}

O objetivo da desospitalização, obviamente, não é simplesmente dar alta ao paciente precocemente. É fornecer todo o suporte para que o tratamento tenha continuidade em casa, com segurança e conforto.⁴

Para a desospitalização segura, muitos aspectos do tratamento devem ser revistos e adequados. Um aspecto importante e frequente é a administração de antimicrobianos intravenosos.²

Os antimicrobianos são substâncias naturais ou sintéticas que agem sobre os micro-organismos, inibindo o seu crescimento ou causando a sua destruição. Estão entre os fármacos mais comumente prescritos e também utilizados de modo inadequado, e seu uso disseminado está associado ao aparecimento de patógenos resistentes, gerando a crescente necessidade de novas drogas, em uma época em que o ritmo de desenvolvimento destas diminuiu drasticamente. A otimização e redução do uso inapropriado destes fármacos parece ser uma das melhores formas de controlar a resistência.⁵

De fato, infecções são uma importante causa de internação e, muitas vezes, consequência destas. No ambiente hospitalar, além da maior proporção de agentes infecciosos resistentes, em decorrência do uso indiscriminado de antimicrobianos e por reunir pacientes com diferentes vulnerabilidades a infecção, há intensa realização de procedimentos invasivos, aspectos que o caracterizam como um ambiente favorável à propagação das infecções.⁶ As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) constituem-se em um importante problema de saúde. Estão entre as principais causas de morbidade e letalidade, e determinam aumento no tempo de hospitalização e,

consequentemente, custos adicionais para o tratamento do paciente. As IRAS não estão associadas a um único fator de risco, mas à interação de fatores relacionados ao hospedeiro, ao agente e ao meio ambiente. Outro aspecto relevante é o porte e a finalidade do hospital. Em hospitais de ensino, por exemplo, as taxas de IRAS geralmente são mais elevadas. Com o avanço tecnológico e procedimentos cada vez mais invasivos, reafirma-se a necessidade de programas de prevenção e controle das IRAS que incluam vigilância epidemiológica sistematizada e racionalização do uso de antimicrobianos.^{6,7}

A seleção ideal e criteriosa dos agentes antimicrobianos na terapia das doenças infecciosas exige um discernimento clínico e um conhecimento detalhado dos fatores farmacológicos e microbiológicos.⁵ A escolha correta do antimicrobiano deve ser procedida individualmente por paciente, considerando-se sítio, micro-organismos identificados ou prováveis, microbiota habitual humana e ambiental, características de eficácia e segurança das drogas. O antimicrobiano ideal deve ter: ação bactericida, espectro de ação mais específico possível, menor concentração inibitória mínima, maior biodisponibilidade em determinado sítio de infecção e melhor comodidade posológica; deve ser compatível com o estado clínico do paciente, menos tóxico e de menor custo.⁸

A biodisponibilidade é o termo usado para descrever a proporção da dose do fármaco que chega ao local de ação, ou a um fluido biológico, como o sangue por exemplo. A biodisponibilidade sanguínea de um medicamento administrado por via intravenosa (IV) é igual a 100%, não há absorção, a dose está totalmente disponível no organismo.⁵ Alguns dos antimicrobianos administrados por via oral (VO), como sulfametoxazol-trimetoprima, levofloxacino, metronidazol, linezolida, fluconazol e voriconazol, têm biodisponibilidade de pelo

menos 90%, mostrando que o efeito da administração de alguns antimicrobianos por VO é praticamente o mesmo que o obtido pela IV.^{3,9,10}

A ingestão oral do antimicrobiano é o método preferencialmente usado, por ser o mais seguro, conveniente e econômico, desde que corretamente indicado.⁵ Entretanto, é frequente ocorrer o uso desnecessário e, principalmente, prolongado da via IV durante o tratamento em pacientes hospitalizados, podendo levar a um aumento no tempo e no custo das internações, e elevar o risco de IRAS. Portanto, a troca da via IV pela VO durante o tratamento deve ser recomendada sempre que possível.⁷⁻⁹ Esta troca pode promover benefícios adicionais, como melhoria na qualidade de vida, e viabilizar a desospitalização, questão particularmente importante na população de pacientes oncológicos.¹⁰

O acesso venoso pode aumentar o risco de eventos adversos e também de infecção no sítio de punção. Como exemplos, hematoma subcutâneo, ruptura da veia, trombose, flebite, tromboflebite, infiltração, extravasamento e até infecções mais graves como endocardite e osteomielite.¹¹⁻¹³ Essas infecções secundárias podem levar a uma terapia com antimicrobiano adicional. O uso da terapia oral pode ainda reduzir custos com seringas, bombas, soros e tempo de preparação do medicamento, e pode permitir ou facilitar a alta hospitalar do paciente.^{13,14}

Em geral, o início da antibioticoterapia do paciente internado é por via IV. No entanto, a troca para VO deveria ser feita sempre que possível. Pacientes hospitalizados, inicialmente com antimicrobiano IV, podem teoricamente ter seus esquemas alterados para VO, com segurança, a partir do terceiro dia de internação, se estáveis clinicamente.^{10,14,15} A maior dificuldade consiste em estabelecer os critérios para esta troca e implementar programas, denominados

programas de conversão, com adequada relação custo-benefício.⁷ Os programas de conversão de antimicrobiano podem ser classificados em três tipos:

- 1) Terapia sequencial (*sequential antibiotic therapy*) - substituição do mesmo antimicrobiano de IV para VO;
- 2) Terapia de troca (*switch therapy*) - conversão de um antimicrobiano IV para outro diferente VO, podendo ser da mesma classe ou equivalente;
- 3) Terapia descendente (*step-down therapy*) - conversão do antimicrobiano IV para VO de outra classe, geralmente com espectro de ação inferior à terapia inicial.¹⁶

Alguns estudos têm sido publicados avaliando programas específicos de troca de antimicrobianos IV para VO. Um estudo de terapia de troca foi realizado na África do Sul, país de terceiro mundo, hospital público, onde foram avaliadas três fases, cada uma com 150 pacientes, divididas em período de pré-implementação (etapa observacional, sem intervenção), período de implementação (etapa com intervenção, aplicação de protocolo de troca de antimicrobiano IV para VO, com presença e avaliação do farmacêutico nas enfermarias após 72 horas, comunicando ao médico as trocas possíveis) e pós-implementação (fase observacional, sem a presença do farmacêutico). Nos três grupos os quatro diagnósticos à internação mais comuns foram infecção do trato respiratório inferior, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), tuberculose e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). No período de pré-implementação houve troca de 13%, no período de implementação de 31%, e no pós-implementação 17%. Concluiu-se que, mesmo com recursos limitados e uma alta incidência de pacientes com infecção pelo VIH, a

implementação do protocolo de troca de via foi bem sucedida e levou a uma diminuição na utilização desnecessária da via IV e a redução significativa dos custos. No entanto, este benefício foi mais evidente na fase com a presença do farmacêutico.¹⁷

Um estudo de terapia sequencial foi realizado somente com clindamicina. O objetivo foi avaliar o impacto clínico e econômico da troca da via IV para VO, em grupo controle com 269 pacientes, e grupo de intervenção com 204 pacientes, todos avaliados após 72 horas do início do tratamento. A clindamicina foi prescrita para infecções respiratórias em 38,9% dos casos, e como profilaxia em cirurgia em 25,4%. Não houve diferença entre os grupos em relação ao gênero, à gravidade da infecção, ao estado de saúde ou à evolução clínica. Nos resultados não houve diferença nos desfechos avaliados entre os grupos controle e o grupo de intervenção, respectivamente com 77,5% e 78,4% e $p=0,88$. Mesmo assim, o estudo concluiu que houve bons resultados no grupo de intervenção, e que é uma opção válida no esquema de ações voltadas para a realização de uso mais racional dos antimicrobianos, e pode fornecer uma alternativa de baixo custo para promovê-lo nos hospitais.¹⁸

Um estudo de 2014, retrospectivo e observacional sem intervenção, teve o objetivo de avaliar a prática da troca da via IV para VO. Foi realizado em três hospitais universitários libaneses por um período de seis meses, e excluiu pacientes com câncer. Detectou troca para VO em 33% dos casos em uso de antimicrobiano considerado elegível. Destacou a necessidade de uma abordagem estruturada, com diretrizes específicas, para melhor aplicação da terapia sequencial.¹⁵

Pesquisa realizada na Suíça avaliou a viabilidade, o impacto e a farmacoeconomia da implementação de um protocolo de terapia sequencial, elaborado e conduzido em associação entre infectologistas e farmacêuticos. Foram avaliados pacientes internados em enfermaria, em dois períodos: A - pré-intervenção e B - pós-intervenção. O grupo A e o grupo B tiveram troca em tempo médio de, respectivamente, 5,0 e 5,5 dias. O tempo médio de internação foi de 9,7 dias no grupo A, e 13,3 dias no grupo B, no entanto após a estabilidade dos sintomas a troca foi feita mais rapidamente no grupo B, com uma média de troca de 3,2 dias para grupo A e 1,5 dias para o grupo B. Os custos intra-hospitalares foram de 190 e 210 EUR, respectivamente, nos grupos A e B, porém o custo médio após o cumprimento do pedido de troca foi 92 EUR no grupo A e 44 EUR no grupo B. A troca mais rápida no grupo B, após estabilidade dos sintomas, pode explicar o menor custo de tratamento a partir da troca até a alta hospitalar. Entretanto, na análise global não foi encontrada diferença entre os dois grupos em relação à duração da terapia IV e ao custo total, provavelmente pelo fato do grupo B ter apresentado maior número de idosos e de comorbidades, com consequente maior tempo para estabilidade e viabilidade de troca para VO.⁹

No Brasil, há um estudo prospectivo realizado em hospital universitário em Uberlândia, MG, com objetivo de avaliar a efetividade de um programa de terapia sequencial. Foram avaliados 117 pacientes no período de pré-intervenção, e 117 no período de pós-intervenção. Foram elaboradas estratégias, como medidas educativas e sistema de lembretes fixados na prescrição do paciente, entretanto não houve envolvimento direto de farmacêutico clínico. No período de pré-intervenção, em 135 tratamentos avaliados, houve a troca da via IV para

VO em 4 (2,96%), e no período de intervenção a troca ocorreu em 5 (3,85%) dos 130 tratamentos avaliados, sem diferença estatisticamente significativa entre ambos. Concluiu que o programa de troca não foi eficaz, por ter tido baixa adesão, sugerindo que medidas adicionais deveriam ser aplicadas, como políticas mais agressivas como preenchimento de formulário para liberação de uso prolongado da terapia IV.¹⁹

O investimento em desospitalização, e consequentemente no desenvolvimento de programas de conversão de antimicrobiano de IV para VO, adquirem especial importância na população oncológica. Os pacientes oncológicos têm, atualmente, muito mais possibilidades terapêuticas, com maior sobrevida, porém também maior exposição a riscos de infecções e com demanda mais evidente para qualidade de vida e segurança.⁶

Indivíduos em tratamento contra o câncer têm aumentado significativamente nos últimos anos. Em 2012, houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo. O número de indivíduos com câncer deverá continuar aumentando nos países em desenvolvimento, pelo aumento da expectativa de vida, assim como número de tratamentos, pelos maiores investimentos tecnológicos. No Brasil, a estimativa para o ano 2015 foi de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer.²⁰

No Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), um dos maiores hospitais especializados em tratamento de câncer da América Latina, atualmente existem 85 leitos de UTI e 414 leitos em unidades de internação, somando um total de 499 leitos. Em 16 salas cirúrgicas têm sido realizadas, em média, 886 cirurgias de alta complexidade por ano. Houve 2.096 saídas

hospitalares, 5.464 sessões de quimioterapia e 22.202 consultas ambulatoriais médicas no ano de 2015.²¹

Na oncologia os pacientes constituem um grupo sob especial risco de infecções, devido a fatores relacionados à própria doença oncológica ou ao seu tratamento, como desnutrição, neutropenia, quebra da barreira cutâneo-mucosa e grande número de procedimentos invasivos aos quais são submetidos. Tempo de internação prolongado aumenta os riscos de colonização por micro-organismos da flora hospitalar e, conseqüentemente, de ocorrência de IRAS.¹⁰

A mielossupressão e suas conseqüências, em especial a neutropenia, são evento adverso comum e um dos mais temidos durante a quimioterapia antineoplásica, pois aumentam a morbidade e a mortalidade entre os indivíduos em tratamento. O evento interfere diretamente no limite da dosagem do quimioterápico e aumenta os custos do tratamento. A neutropenia pode levar à neutropenia febril, que requer muitas vezes a hospitalização e tratamento com antibióticos IV, em razão do risco de vida. A taxa de mortalidade associada a pacientes que são internados por neutropenia febril é de 9,5%, em média, e mais de 21% para aqueles que possuem comorbidades.²²

Uma revisão bibliográfica voltada para infecções em pacientes com câncer, com oito artigos e um total de 957 pacientes com doença avançada, onde foram excluídos artigos sobre neutropenia, mostrou que as vias urinárias e respiratórias foram os sítios com maior frequência de infecção. Bacteremias primárias e infecções da pele também foram muito comuns. As proporções de infecções foram: trato urinário 30,5%, infecções de vias respiratórias 17,9%, infecções da pele 15,7% e infecção da corrente sanguínea 14,4%. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e outras bactérias Gram-negativas foram os micro-

organismos mais frequentemente encontrados. Alguns pacientes foram identificados como tendo mais do que uma infecção, e ocorreram infecções polimicrobianas. Entre as infecções fúngicas, os agentes predominantes foram espécies de *Candida*, acometendo principalmente o trato urinário. Infecções virais de pele, como o vírus Herpes simples, foram observadas com pouca frequência.²³

O uso de antimicrobianos nos cuidados paliativos também é uma prática comum, e geralmente utilizada empiricamente, porém com benefícios controversos.^{24,25} Um estudo em hospital com unidade de cuidados paliativos revisou prontuários por um período de sete meses, com objetivo de avaliar o uso dos antimicrobianos em pacientes com infecção e com câncer avançado. Notou-se uma alta incidência de infecção, 80,5%. O estudo mostrou que a administração IV de antimicrobiano foi utilizada com maior frequência no grupo de pior sobrevida, enquanto a VO foi associada com a melhor sobrevida. Um importante aspecto no contexto dos cuidados paliativos é a adequada avaliação da indicação do uso de antimicrobiano, considerando-se a eficácia ou a futilidade do tratamento, e as eventuais indicações com base na melhoria da qualidade de vida.²⁶

Na oncologia a desospitalização pode ser direcionada não somente aos pacientes, como também, de forma diferenciada, aos familiares. Com acesso a informações e suporte para as famílias dos pacientes que necessitam de acompanhamento em sua fase terminal. É importante destacar que busca oferecer melhorias da qualidade de vida das pessoas e suas famílias, otimizando as ações de promoção à saúde, terapêuticas e de cuidados paliativos.⁴

Estudos específicos sobre conversão de antimicrobianos em oncologia não estão disponíveis na literatura. Tornam-se, porém, de essencial importância, frente à necessidade de promoção de uso racional, consciente e seguro desses medicamentos.

Tendo em vista a importância das infecções em pacientes oncológicos, e o uso de antimicrobiano frequente por estes indivíduos, programas de terapia sequencial são importantes para minimizar riscos e melhorar a qualidade de vida. Considerando-se o eventual impacto de um programa de terapia sequencial nesta população, pesquisas avaliando sua eficácia devem ser realizadas.¹¹

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia do protocolo de um programa de terapia sequencial de antimicrobiano em hospital referência em oncologia.

3 MÉTODO

3.1 Desenho do Estudo

Estudo retrospectivo de avaliação de intervenção, com análise comparativa com coorte histórica sem intervenção.

3.2 Casuística

O estudo foi desenvolvido no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP. Trata-se de um hospital público, universitário, de alta complexidade, exclusivo para assistência em oncologia. Conta com 499 leitos de internação de oncologia clínica, oncologia cirúrgica, onco-hematologia e cuidados paliativos, sendo 85 destes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Apresenta ainda 16 salas de cirurgia, 60 poltronas de quimioterapia, 60 poltronas em hospital-dia e uma Unidade de Emergência. Atende mais de 50 mil casos ambulatoriais ao mês. No instituto todo o prontuário e as prescrições são 100% eletrônicos, facilitando a obtenção de informações necessárias para o estudo.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados todos os pacientes admitidos nas Unidades de Internação de Oncologia Clínica (155 leitos ativos no período do estudo).

Foram incluídos os pacientes homens e mulheres, maiores de 18 anos, em uso de antimicrobiano definido como elegível para terapia sequencial, independentemente da sua indicação de uso (tratamento de infecções comunitárias, tratamento de IRAS e profilaxia).

3.2.2 Critérios de exclusão

Excluíram-se os pacientes com neoplasias hematológicas, pacientes internados em UTI, pacientes em Unidade de Emergência, pacientes sob cuidados paliativos exclusivos e pacientes em uso concomitante de antimicrobiano não elegível para terapia sequencial.

3.3 Etapas do estudo

3.3.1 Pré-intervenção

Etapa observacional, com casuística composta pelos pacientes internados no período entre 17 de maio a 16 de novembro de 2011, não submetidos a protocolo de avaliação para terapia sequencial.

Os dados foram obtidos pelos relatórios de distribuição de medicamentos, e pelas evoluções e prescrições médicas em sistema informatizado (TASY[®]).

3.3.2 Intervenção

Foi definida a intervenção através de Protocolo de Terapia Sequencial, onde ocorre a substituição do mesmo antimicrobiano IV para VO.

Casuística composta por todos os pacientes internados entre 17 de novembro de 2011 e 16 de maio de 2012, na qual foi aplicado Protocolo de Avaliação para Terapia Sequencial institucional (Figura 1).

Os dados foram obtidos pelos relatórios e planilhas do farmacêutico que aplicou o Protocolo.

3.3.2.1 Protocolo de Avaliação para Terapia Sequencial

O Protocolo de Avaliação para Terapia Sequencial determina que o farmacêutico clínico acompanhe os pacientes internados diariamente, detectando aqueles em uso de antimicrobianos IV com possibilidade de troca para VO. Após 72 horas de prescrição de um antimicrobiano IV elegível para terapia sequencial, o farmacêutico inicia o processo de avaliação para a aplicação do protocolo, considerando critérios de inclusão e exclusão. Após preencher os critérios, o farmacêutico sugere ao médico residente responsável pela paciente, que irá avaliar a possibilidade de trocar para VO na prescrição, conforme a Figura 1.

ATM: antimicrobiano, IV: intravenosa, VO: via oral, SCIH: Serviço de Controle de Infecção Hospitalar.

Figura 1 – Protocolo de Avaliação de Terapia Sequencial de Antimicrobiano do ICESP

Os seguintes antimicrobianos foram definidos como elegíveis para avaliação para terapia sequencial: amoxicilina-clavulanato, clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima, levofloxacino, metronidazol, linezolida, fluconazol, voriconazol e ciprofloxacino. O critério utilizado foi a biodisponibilidade de pelo menos 60% da formulação oral em relação à IV (Anexo 1).

A comunicação entre a farmácia clínica e o corpo clínico do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) é realizada através de fichas de solicitações e avaliações no sistema informatizado, com checagem contínua (Figura 2). O modelo da ficha de avaliação encontra-se no Anexo 2.

Figura 2 – Fluxo informatizado de comunicação, para avaliação de terapia sequencial, entre Farmácia e Infectologia

Ao se identificar a possibilidade de troca para VO, o farmacêutico ou o médico do SCIH entram em contato com o médico prescritor e sugere a troca para VO. O caso mantém-se sob acompanhamento até a interrupção do antimicrobiano ou a alta hospitalar.

3.4 Definições

3.4.1 Uso do antimicrobiano

Finalidade do uso: o antimicrobiano foi definido como tratamento de infecção conhecida ou empírico, ou profilaxia, conforme indicação do médico assistente.

Terapia combinada: foi definida quando ocorreu o uso de mais de um antimicrobiano elegível para entrada no Protocolo de Terapia Sequencial.

3.4.2 Diagnósticos oncológicos

Os tipos de tumores foram classificados, de acordo com a topografia, em:

- Neoplasia maligna ano-retal;
- Neoplasia maligna da bexiga;
- Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço;
- Neoplasia maligna da cavidade oral;
- Neoplasia maligna da faringe;
- Neoplasia maligna da laringe;
- Neoplasia maligna da mama;
- Neoplasia maligna das glândulas supra-renais;
- Neoplasia maligna das vias biliares;
- Neoplasia maligna de sistema nervosa central (SNC);
- Neoplasia maligna do cólon;

- Neoplasia maligna do esôfago;
- Neoplasia maligna do estômago;
- Neoplasia maligna do fígado;
- Neoplasia maligna do intestino delgado;
- Neoplasia maligna do mediastino;
- Neoplasia maligna do pâncreas;
- Neoplasia maligna do peritônio;
- Neoplasia maligna do pulmão;
- Neoplasia maligna do rim;
- Neoplasia maligna do seio piriforme;
- Neoplasia maligna genital feminina;
- Neoplasia maligna genital masculina;
- Neoplasia maligna neuroendócrina;
- Neoplasia maligna ossos/cartilagem, articulações e membros;
- Neoplasia maligna pele e partes moles (PPM);
- Sarcoma pleomórfico;
- Neoplasia maligna de sitio primário desconhecido.

3.4.3 Diagnósticos infecciosos

Os diagnósticos das doenças infecciosas bacterianas e fúngicas foram realizados através da história clínica, achados do exame físico e dados laboratoriais. Foram considerados os diagnósticos determinados pelo médico assistente. Os casos encaminhados para avaliação do infectologista eram

analisados considerando-se as infecções pelos critérios definidos pelo Centers for Diseases Control and Prevention (CDC).^{27,28}

O diagnósticos infecciosos foram classificados da seguinte maneira:

- Infecção sistema nervoso central (SNC);
- Infecção de orofaringe;
- Infecção de vias aéreas superiores;
- Infecção vias aéreas inferiores;
- Infecção esofágica;
- Infecção intra-abdominal;
- Infecção do trato urinário (ITU);
- Infecção genital;
- Infecção de pele e partes moles (IPPM);
- Infecção da corrente sanguínea;
- Infecção vascular;
- Neutropenia febril;
- Infecção óssea;
- Infecção múltipla: infecção concomitante em dois ou mais sítios diferentes.

Neutropenia febril foi definida quando o paciente apresentava os seguintes critérios:²⁹

- ≤ 500 neutrófilos/mm³ ou ≤ 1.000 neutrófilos/mm³ com expectativa de queda para ≤ 500 nos próximos dois dias, e
- Qualquer medida de temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$.

3.5 Tratamento Estatístico

3.5.1 Desfechos

Os seguintes desfechos foram analisados e, quando pertinente, comparados entre os dois grupos, pré-intervenção e intervenção:

- A. Proporção de trocas de via de administração de IV para VO, definida pela fórmula:

$$\frac{\text{Número de trocas realizadas}}{\text{Número de situações com uso de antimicrobiano elegível para terapia sequencial}}$$

- B. Proporção de possibilidade de trocas:

$$\frac{\text{Número de trocas sugeridas}}{\text{Número de situações com uso de antimicrobiano elegível para terapia sequencial}}$$

- C. Proporção de trocas realizadas entre trocas indicadas:

$$\frac{\text{Número de trocas realizadas}}{\text{Número de trocas sugeridas ao médico prescritor}}$$

- D. Proporção de trocas não sugeridas por fase de avaliação

- Comprometimento ingesta

$$\frac{\text{Número de trocas não sugeridas por comprometimento de ingesta VO}}{\text{Número de situações com uso de antimicrobiano elegível para terapia sequencial}}$$

- Sepses

Número de trocas não sugeridas por sinais e sintomas de sepsis

Número de situações com uso de antimicrobiano elegível para terapia sequencial

- Diagnóstico infeccioso

Número de trocas não sugeridas por diagnóstico infeccioso

Número de situações com uso de antimicrobiano elegível para terapia sequencial

3.5.2 Variáveis

As seguintes variáveis foram obtidas e comparadas entre os dois grupos:

- Gênero;
- Idade;
- Diagnóstico de doença oncológica;
- Tempo de internação no momento da entrada no protocolo;
- Diagnóstico infeccioso;
- Doença em atividade;
- Presença de metástases;
- Escore funcional – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - do 1º dia de uso de antimicrobiano (Anexo 3);
- Neutropenia.

3.5.3 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos pelo teste de Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher quando indicado. Para a comparação das variáveis ordenadas foi utilizado o teste de Mann-Whitney ou o teste T.

Os desfechos são apresentados sob a forma de proporção – número de observações positivas sobre número total de observações X 100. Os desfechos avaliados para os dois grupos foram comparados pelo Teste de Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher quando indicado.

A análise multivariada foi realizada por regressão logística tipo *stepwise*. As variáveis que reduziram em $-2\log$ a razão de verossimilhança ou apresentaram $p < 0,05$ foram mantidas no modelo final.

Foram considerados significantes os níveis de p menores do que 0,05.

3.6 Aspectos éticos

O protocolo foi submetido a análise do Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), tendo sido aprovado sob número 383/12 (Anexo 4).

Os pacientes não foram submetidos a intervenção adicional fora dos procedimentos assistenciais de rotina.

Como o estudo foi retrospectivo, dispensou-se aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4 RESULTADOS

4.1 Características da população estudada

No período de maio de 2011 a maio de 2012 foram incluídos 889 pacientes das unidades de internação definidas no estudo. Destes, 357 foram do período pré-intervenção e 532 do período de intervenção. As características demográficas e clínicas da população estudada encontram-se nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Variáveis categóricas, demográficas e clínicas, de 889 pacientes incluídos em análise de terapia sequencial

	Pré-intervenção		Intervenção		OR (IC 95%)	p
	N= 357		N= 532			
	Total	%	Total	%		
Gênero (M)	201	56,30	318	59,77	1,09 (0,93-1,28)	0,30
Metástase	209	58,54	265	49,81	0,81 (0,69-0,95)	0,01
Neutropenia	17	4,76	43	8,08	1,45 (0,96-2,18)	0,05
Doença em atividade	355	99,44	532	100,00	1,66 (0,74-3,72)	0,57

Tabela 2 – Variáveis ordenadas, demográficas e clínicas, de 889 pacientes incluídos em análise de terapia sequencial

Variável	Pré-intervenção				Intervenção				
	N= 357				N= 532				
	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	p
Idade (anos)	60,56	61	95	19	60,00	62	90	18	0,73
ECOG	3,00	3	4	1	3,00	3	4	0	0,65
Tempo de internação (dias)	16,73	14	65	2	17,81	14	95	1	0,40

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Os diagnósticos oncológicos e os diagnósticos infecciosos dos 889 pacientes avaliados estão descritos nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3 – Diagnósticos oncológicos de 889 pacientes avaliados para terapia sequencial

Diagnóstico de doença oncológica	Pré-intervenção		Intervenção		OR (IC 95%)	p
	N= 357		N= 532			
	Total	%	Total	%		
Neoplasia ano-retal	59	16,53	48	9,02	0,50 (0,33-0,75)	0,001
Neoplasia genital feminina	35	9,80	39	7,33	0,73 (0,45-1,17)	0,19
Neoplasia do pulmão	28	7,84	50	9,40	1,22 (0,75-1,98)	0,42
Neoplasia da mama	26	7,28	37	6,95	0,92 (0,55-1,56)	0,77
Neoplasia da cavidade oral	25	7,00	34	6,39	0,91 (0,53-1,55)	0,72
Neoplasia das vias biliares	21	5,88	29	5,45	0,92 (0,52-1,65)	0,78
Neoplasia do esôfago	19	5,32	36	6,77	1,29 (0,73-2,29)	0,38
Neoplasia do estômago	19	5,32	37	6,95	1,33 (0,75-2,35)	0,33
Neoplasia PPM	17	4,76	32	6,02	1,28 (0,70-2,34)	0,42
Neoplasia da faringe	16	4,48	16	3,01	0,66 (0,33-1,34)	0,25
Neoplasia genital masculina	15	4,20	27	5,08	1,22 (0,64-2,33)	0,55
Neoplasia do cólon	14	3,92	33	6,20	1,62 (0,85-3,07)	0,14
Neoplasia da bexiga	13	3,64	14	2,63	0,72 (0,33-1,54)	0,39
Neoplasia da laringe	12	3,36	14	2,63	0,78 (0,36-1,70)	0,53
Neoplasia do pâncreas	9	2,52	17	3,20	1,28 (0,56-2,90)	0,56
Neoplasia primária desconhecida	4	1,12	9	1,52	1,31 (0,46-4,97)	0,58
Neoplasia de SNC	4	1,12	19	3,57	3,27 (1,10-9,69)	0,03
Outros	21	5,88	41	7,71	1,33 (0,78-2,30)	0,29

PPM: pele e partes moles, SNC: sistema nervoso central.

Tabela 4 – Diagnósticos infecciosos de 889 pacientes avaliados para terapia sequencial

Diagnostico Infeccioso	Pré-intervenção N= 357		Intervenção N= 532		OR (IC 95%)	p
	Total	%	Total	%		
Infecção vias aéreas inferiores	105	29,41	141	26,50	1,29 (0,90-1,85)	0,15
Infecção intra-abdominal	91	25,49	149	28,01	1,25 (0,87-1,80)	0,21
ITU	57	15,97	86	16,17	1,02 (0,70-1,46)	0,94
IPPM	32	8,96	42	7,89	0,87 (0,54-1,41)	0,57
Infecção orofaringe	23	6,44	27	5,08	0,78 (0,44-1,38)	0,39
Infecção vias aéreas superiores	18	5,04	19	3,57	0,70 (0,36-1,35)	0,28
Infecção genital	10	2,80	8	1,50	0,53 (0,21-1,36)	0,18
Infecção da corrente sanguínea	4	1,12	3	0,56	0,50 (0,11-2,25)	0,45
Neutropenia febril	4	1,12	16	3,01	2,74 (0,91-8,25)	0,07
Infecção esofágica	3	0,84	11	2,07	2,49 (0,69-8,99)	0,18
Profilaxia	3	0,84	5	0,94	1,12 (0,27-4,71)	1,00
Infecção óssea	2	0,56	0	0,00	-	0,16
Infecção vascular	2	0,56	4	0,75	1,35 (0,25-7,38)	1,00
Infecção SNC	1	0,28	5	0,94	3,38 (0,39-29,03)	0,41
Múltiplo	0	0,00	3	0,56	-	0,28
ND	2	0,56	13	2,44	4,45 (1,00-19,82)	0,04

ITU: infecção trato urinário, IPPM: infecção pele e partes moles, SNC: sistema nervoso central. ND: não definido.

4.2 Antimicrobianos avaliados

A distribuição dos antimicrobianos avaliados para terapia sequencial, e a comparação entre os grupos pré-intervenção e de intervenção, estão demonstradas na Tabela 5.

Em 77 casos (8,66%) havia uso de mais de um antimicrobiano elegível para terapia sequencial (terapia combinada). As combinações mais frequentes foram metronidazol com ciprofloxacino e clindamicina com ciprofloxacino.

Tabela 5 – Antimicrobianos avaliados para terapia sequencial em 889 pacientes

Antimicrobianos	Pré-intervenção		Intervenção		OR (IC 95%)	p
	N= 357		N= 532			
	Total	%	Total	%		
Metronidazol	80	22,41	119	22,37	1,06 (0,76-1,49)	0,73
Clindamicina	79	22,13	106	19,92	0,98 (0,68-1,42)	0,93
Ciprofloxacino	46	12,89	84	15,79	1,08 (0,74-1,59)	0,69
Fluconazol	45	12,61	66	12,41	0,95 (0,61-1,48)	0,81
Levofloxacino	40	11,20	61	11,47	2,00 (1,13-3,55)	0,01
Amoxacilina-clavulanato	21	5,88	21	3,95	1,05 (0,58-1,90)	0,88
Linezolida	12	3,36	14	2,63	0,69 (0,32-1,47)	0,44
Sulfametoxazol-trimetoprima	8	2,24	8	1,50	1,00 (0,36-2,75)	1,00
Antibioticoterapia combinada	26	7,28	51	9,59	1,35 (0,83-2,21)	0,23
Voriconazol	0	0,00	2	0,38	-	0,25

4.3 Avaliações dos desfechos relacionados à terapia sequencial

4.3.1 Proporção de troca

Entre os 889 pacientes incluídos na análise, a troca de antimicrobiano de IV para VO foi realizada, efetivamente, em 320 (36%). A proporção de trocas não

foi estatisticamente diferente entre os grupos pré-intervenção e de intervenção, 33,61% e 37,59% respectivamente (OR 1,19, IC95% 0,90-1,58, p 0,23).

4.3.2 Proporção de possibilidade de trocas

No período de intervenção, a troca do antimicrobiano para VO foi sugerida em 299 casos (56,20%).

4.3.3 Proporção de trocas realizadas entre trocas indicadas

Entre as 299 ocasiões em que a troca de antimicrobiano para VO foi sugerida, a troca foi efetivamente realizada em 197 casos (65,89%), Gráfico 1.

Gráfico 1 – Trocas de antimicrobiano IV para VO em 532 pacientes no período de intervenção (Protocolo de Avaliação para Terapia Sequencial)

4.3.4 Proporção de trocas não sugeridas no período de intervenção

Entre os 532 pacientes avaliados para troca do antimicrobiano para VO na fase de intervenção, 233 (43,80%) não foram sugeridas. Os motivos foram: comprometimento de ingesta, sepse e diagnóstico infeccioso.

Comprometimento ingesta: O número de trocas não sugeridas por comprometimento de ingesta oral foi de 135 (135/233 - 57,94%).

Sepse: O número de trocas não sugeridas por sinais e sintomas de sepse foi de 88 (88/233 - 37,77%).

Diagnóstico infeccioso: O número de trocas não sugeridas por diagnóstico infeccioso que necessitasse de antibioticoterapia IV prolongada, como endocardite e osteomielite, foi de 10 (10/233 - 4,29%), Gráfico 2.

Gráfico 2 – Distribuição dos motivos de trocas não sugeridas em 233 pacientes no período de intervenção

4.4 Avaliação de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral

A análise univariada dos fatores associados a troca do antimicrobiano IV para VO, nos 889 pacientes avaliados, encontra-se nas Tabelas 6, 7 e 8.

Tabela 6 – Análise univariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 889 pacientes – variáveis categóricas

Variável	Troca N= 320		Não Troca N= 569		OR (IC 95%)	p
	Total	%	Total	%		
Gênero (M)	172	53,75	347	60,98	0,84 (0,72-0,98)	0,04
Metástase	176	55,00	298	52,37	1,06 (0,91-1,23)	0,45
Neutropenia	27	8,44	34	5,98	1,03 (0,99-1,07)	0,13
Infecção vias aéreas inferiores	68	21,25	178	31,28	0,87 (0,81-0,95)	0,001
Infecção intra-abdominal	83	25,94	157	27,59	0,98 (0,90-1,06)	0,56
Clindamicina	39	12,19	146	25,66	0,87 (0,81-0,94)	<0,001
Sulfametoxazol-trimetoprima	6	1,88	10	1,76	1,00 (0,98-1,02)	0,90
Fluconazol	44	13,75	67	11,78	1,02 (0,97-1,08)	0,45
Linezolida	10	3,13	16	2,81	1,00 (0,98-1,03)	0,91
Amoxicilina-clavulanato	20	6,25	22	3,87	1,03 (1,00-1,07)	0,05
Levofloxacino	44	13,75	57	10,02	1,04 (0,99-1,10)	0,11
Ciprofloxacino	54	16,88	76	13,36	1,10 (1,02-1,19)	0,01
Metronidazol	67	20,94	132	23,20	0,97 (0,90-1,06)	0,52
Antibioticoterapia combinada	35	10,94	42	7,38	1,04 (0,99-1,09)	0,07
Período de intervenção	200	62,50	332	58,35	1,11 (0,94-1,32)	0,23
Doença em atividade	318	99,38	568	99,82	0,28 (0,30-3,09)	0,30

Tabela 7 – Análise univariada da associação do tipo de tumor com a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 889 pacientes

Diagnóstico de doença oncológica	Troca		Não Troca		OR (IC 95%)	p
	N= 320		N= 569			
	Total	%	Total	%		
Neoplasia ano-retal	37	11,56	70	12,30	0,93 (0,61-1,42)	0,74
Neoplasia genital feminina	32	10,00	42	7,38	1,39 (0,86-2,25)	0,18
Neoplasia do pulmão	22	6,88	56	9,84	0,68 (0,40-1,12)	0,13
Neoplasia da mama	32	10,00	30	5,27	1,99 (1,19-3,35)	0,008
Neoplasia da cavidade oral	18	5,63	41	7,21	0,77 (0,43-1,36)	0,36
Neoplasia das vias biliares	14	4,38	36	6,33	0,68 (0,36-1,27)	0,22
Neoplasia do esôfago	17	5,31	38	6,68	0,78 (0,43-1,41)	0,41
Neoplasia do estômago	21	6,56	35	6,15	1,07 (0,61-1,87)	0,81
Neoplasia PPM	14	4,38	35	6,15	0,70 (0,37-1,32)	0,26
Neoplasia da faringe	12	3,75	20	3,51	1,07 (0,51-2,21)	0,86
Neoplasia genital masculina	15	4,69	27	4,75	0,99 (0,52-1,88)	0,96
Neoplasia do cólon	19	5,94	28	4,92	1,22 (0,67-2,22)	0,52
Outros	67	20,94	111	19,51	-	-

PPM: pele e partes moles

Tabela 8 – Análise univariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 889 pacientes – variáveis ordenadas

Variável	Troca				Não Troca				p
	N= 320				N= 569				
	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	
Idade (anos)	60,33	62,00	90	19	59,77	61,00	95	18	0,39
ECOG	2,92	3,00	4	0	3,06	3,00	4	0	0,07
Tempo de internação (dias)	16,46	12,50	80	2	17,89	14,00	95	1	0,01
Tempo de terapia IV (dias)	6,25	5,00	37	1	8,22	7,00	41	1	<0,001

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IV: intravenosa.

Na análise multivariada, os fatores associados com chance de troca do antimicrobiano de IV para VO foram diagnóstico infeccioso de infecção de vias aéreas inferiores e uso de clindamicina, como preditores de menor troca, e uso de levofloxacino e neoplasia de mama como preditores de maior chance de troca (Tabela 9).

Tabela 9 – Análise multivariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 889 pacientes

Variável	OR (IC 95%)	p
Infecção vias aéreas inferiores	0,48 (0,29-0,78)	0,001
Levofloxacina	2,94 (1,58-5,58)	0,008
Tempo de uso de ATM IV >10d	0,38 (0,24-0,60)	<0,001
Neoplasia da mama	2,10 (1,04-4,23)	0,04

ATM: antimicrobiano, IV: intravenoso, d: dias.

4.4.1 Avaliação de fatores associados a troca de levofloxacino intravenoso para oral

Realizou-se análise específica para fatores associados a troca de levofloxacino IV para VO (Tabelas 10, 11 e 12). A análise multivariada demonstrou maior chance de troca no período de intervenção (Tabela 13).

Tabela 10 – Análise univariada de fatores associados a troca de levofloxacino de intravenoso para oral em 102 pacientes – variáveis categóricas

Variável	Troca		Não Troca		OR (IC 95%)	P
	Total	%	Total	%		
Gênero (M)	33	75,00	42	72,41	1,06 (0,73-1,53)	0,77
Metástase	23	52,27	34	58,62	0,89 (0,63-1,27)	0,52
Neutropenia	4	9,10	2	3,45	1,75 (0,56-5,50)	0,40
Infecção vias aéreas inferiores	33	75,00	49	84,48	0,75 (0,45-1,26)	0,23
Antibioticoterapia combinada	0	0,00	1	1,72	0,56 (0,48-0,67)	1,00
Doença em atividade	44	100,0	58	100,0		
Período de intervenção	33	75,00	29	50,00	1,55 (1,12-2,15)	0,01

Tabela 11 – Análise univariada de fatores associados ao tipo de tumor e a troca de levofloxacino intravenoso para oral em 102 pacientes

Diagnóstico de doença oncológica	Troca		Não Troca		OR (IC 95%)	p
	Total	%	Total	%		
Neoplasia ano-retal	1	2,27	6	10,34	0,64 (0,45-0,91)	0,14
Neoplasia do pulmão	9	20,45	18	31,03	0,80 (0,57-1,13)	0,23
Neoplasia da mama	2	4,55	2	3,45	1,14 (0,42-3,09)	>0,99
Neoplasia de face, cabeça e pescoço	8	18,18	8	13,79	1,16 (0,69-1,96)	0,55
Neoplasia do esôfago	6	13,64	3	5,17	1,77 (0,69-4,54)	0,17
Neoplasia do estômago	3	6,82	2	3,45	1,44 (0,49-4,28)	0,65
Neoplasia PPM	3	6,82	4	6,90	0,99 (0,51-1,93)	>0,99
Neoplasia genital masculina	0	0,00	4	6,90	0,55 (0,46-0,66)	0,13
Neoplasia do cólon	4	9,09	1	1,72	2,94 (0,51-17,09)	0,16
Neoplasia da laringe	2	4,55	4	6,90	0,84 (0,47-1,53)	0,7
Neoplasia de SNC	2	4,55	3	5,17	0,95 (0,45-1,97)	>0,99
Outros	4	9,09	3	5,17	1,35 (0,57-3,23)	0,46

PPM: pele e partes moles, SNC: sistema nervoso central.

Tabela 12 – Análise univariada de fatores associados a troca de levofloxacino intravenoso para oral em 102 pacientes – variáveis ordenadas

Variável	Troca				Não Troca				
	N= 44				N= 58				
	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	p
Idade (anos)	64,64	64,50	86	22	62,96	63,00	87	19	0,48
ECOG	3,10	3,00	4	1	3,13	3,00	4	1	0,88
Tempo de internação (dias)	13,54	9,00	57	2	14,72	13,00	48	4	0,06
Tempo de terapia IV (dias)	4,77	5,00	12	1	7,36	7,00	21	1	<0,001

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IV: intravenosa.

Tabela 13 – Análise multivariada de fatores associados a troca de levofloxacino intravenoso para oral em 102 pacientes

Variável	OR (IC 95%)	p
Tempo de uso IV	0,74 (0,63-0,87)	<0,001
Período de intervenção	3,59 (1,40-9,21)	0,008

IV: intravenoso.

4.4.2 Avaliação de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral, nos casos de neoplasia da mama

Realizou-se análise específica para fatores associados a troca de IV para VO em casos de neoplasia de mama (Tabelas 14, 15 e 16).

Tabela 14 – Análise univariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 62 casos de neoplasia da mama – variáveis categóricas

Variável	Troca		Não Troca		OR (IC 95%)	p
	Total	%	Total	%		
Gênero (F)	31	96,88	30	100	1,03 (0,97-1,01)	>0,99
Metástase	20	62,50	18	60,00	1,07 (0,57-2,00)	0,84
Neutropenia	4	12,50	0	0	1,14 (1,00-1,30)	0,11
Infecção vias aéreas inferiores	6	18,75	6	20,00	0,99 (0,77-1,26)	0,90
Infecção intra-abdominal	8	25,00	7	23,33	1,02 (0,77-1,35)	0,88
IPPM	13	40,63	12	40,00	1,01 (0,67-1,52)	0,96
Clindamicina	6	18,75	9	30,00	0,89 (0,64-1,23)	0,47
Sulfametoxazol-trimetoprima	3	9,38	2	6,67	1,03 (0,89-1,19)	>0,99
Fluconazol	4	12,50	1	3,33	1,07 (0,91-1,25)	0,67
Linezolida	3	9,38	0	0	1,07 (0,94-1,21)	0,61
Amoxicilina-clavulanato	1	3,13	0	0	1,03 (0,97-1,10)	>0,99
Levofloxacino	2	6,25	2	6,67	1,00 (0,87-1,14)	>0,99
Ciprofloxacino	4	12,50	7	23,33	0,90 (0,69-1,19)	0,46
Metronidazol	6	18,75	5	16,67	0,98 (0,75-1,29)	0,89
Antibioticoterapia combinada	3	9,38	3	10,00	1,24 (0,69-2,24)	0,47
Doença em atividade	31	96,88	30	100	-	>0,99

IPPM: infecção pele e partes moles

Tabela 15 – Análise univariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 62 casos de neoplasia da mama – variáveis ordenadas

Variável	Troca				Não Troca				p
	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	
Idade (anos)	61,09	62	81	27	62,47	62	95	27	0,97
ECOG	2,73	3	4	1	3,24	3	4	0	0,006
Tempo de internação	19,22	16,5	37	5	13,77	12	36	4	0,01
Tempo de terapia IV	6,47	6	14	2	7,47	7	20	2	0,36

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IV: intravenosa.

Tabela 16 – Análise multivariada de fatores associados a troca de antimicrobiano intravenoso para oral em 62 casos de neoplasia da mama

Variável	OR (IC 95%)	p
ECOG	0,32 (0,14-0,72)	0,006
Período de intervenção	1,07 (1,00-1,15)	0,07

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo procurou-se avaliar a eficácia de um programa de terapia sequencial de antimicrobianos em hospital oncológico, com o objetivo de contribuir para a desospitalização, assim como detectar fatores de interferência.

As infecções têm grande importância não só em relação a sua incidência, mas também por aumentar a morbidade e a mortalidade em pacientes com internações prolongadas, sendo frequentes em pacientes com câncer, e podem aumentar os custos da assistência à saúde.³⁰ Como já demonstrado na literatura, a terapia sequencial pode ajudar na prevenção de possíveis complicações causadas por cateteres,³¹ além de auxiliar na diminuição dos custos hospitalares, resistência bacteriana e, se bem aplicada e no momento oportuno, possui os mesmos resultados clínicos da terapia IV.^{3,14,18, 32}

Gradativamente, nos últimos anos, tem havido uma crescente ênfase no aumento de cuidados ambulatoriais, sendo preferido limitar-se o uso de antimicrobiano por via IV apenas nos estágios iniciais da infecção para, após a obtenção de melhora clínica, efetuar-se a troca deste para VO, fazendo com que reduza o tempo de permanência de pacientes internados e, sempre que possível, evitando a admissão por completo.^{2,32} Essa é uma das ferramentas utilizadas pela terapia sequencial, objetivando tratar por VO pacientes que requerem terapia antimicrobiana, mas que não necessitam de hospitalização por qualquer outro motivo. O desenvolvimento de padrões e protocolos claros para a equipe médica e a equipe multiprofissional, em consonância com as diretrizes nacionais e internacionais disponíveis, é fundamental para garantir o

mínimo de risco clínico para pacientes que têm um menor nível de supervisão em comparação aos pacientes internados.²

Na maioria das séries descritas na literatura, a terapia sequencial foi promovida e desenvolvida em conjunto com médicos (infectologistas e clínicos) e farmacêuticos. Demonstraram-se que tais diretrizes podem ser implementadas e reforçadas pelo farmacêutico clínico na prática cotidiana das unidades de internação, com boa aceitação pelos médicos assistentes, promovendo melhores resultados, desempenhando um papel útil na implementação da terapia sequencial.^{7, 9,17-19,32,34}

Um estudo brasileiro³³ foi realizado em hospital público no Rio de Janeiro, elaborado através da aplicação de um questionário, com o objetivo de conhecer melhor o perfil do paciente com câncer avançado, suas características sócio-econômicas e seu conhecimento a respeito do uso dos medicamentos prescritos. Assim como o estudo atual, a maior parte dos pacientes é composta por idosos, ou seja, pacientes que possuem características e fragilidades próprias da idade. Algumas das dificuldades detectadas no tratamento oncológico foram:

1. Baixo grau de escolaridade, que pode implicar em necessidade de medidas diferenciadas de orientação ao uso dos medicamentos em casa;
2. Ausência de cuidadores/familiares que possam auxiliar no correto uso dos medicamentos;
3. Problemas com moradia, especialmente a distância, com pacientes que levam muito tempo para chegar ao hospital, quando há necessidade de se fazerem exames laboratoriais.³³

Estes fatores desfavorecem a aplicação da terapia sequencial. Esse perfil de pacientes é muito comum em países em desenvolvimento como o Brasil. Todos esses fatores são levados em consideração pela equipe clínica no tratamento a domicílio, o que pode dificultar a decisão de dar alta hospitalar ou trocar o antimicrobiano para VO.

Considerando que a literatura internacional encontrada registra bons resultados na aplicação da terapia sequencial em pacientes hospitalizados,^{35,36} e a escassez de dados nacionais sobre o tema, torna-se importante investir na sua melhor caracterização e investigar fatores que possam levar à desospitalização dos pacientes na realidade brasileira. Portanto, mais estudos são necessários para que se possa avaliar com maior clareza o impacto da aplicação de um protocolo em hospital público, e em populações específicas, como os indivíduos com câncer.

No atual estudo, os resultados mostraram que não houve diferença estatística na proporção de trocas entre os grupos pré-intervenção e de intervenção, ou seja, antes ou após a implementação do Protocolo de Terapia Sequencial. Alguns resultados semelhantes também são descritos na literatura.^{9,19,37} Porém, na maioria dos estudos encontrados em literatura internacional foram detectadas diferenças estatisticamente significativas com a aplicação de protocolo de troca do antimicrobianos para a via VO, alguns inclusive com evidência de diminuição dos custos hospitalares.^{18,32,34}

Um estudo de revisão bibliográfica sobre desospitalização e seu impacto clínico e econômico na utilização da linezolida, demonstrou ótimos resultados clínicos em comparação com outros antimicrobianos administrados por via IV (ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato e vancomicina), onde foi avaliada

a eficácia e a segurança da administração da linezolida. As taxas de cura clínica associadas a linezolida foram estatisticamente maiores, e o tempo de tratamento foi mais curto.³ O impacto econômico da linezolida foi demonstrado através do tratamento das IPPM por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), em comparação com a vancomicina referência ou genérica, resultando em alta precoce dos pacientes que receberam linezolida oral após 4 dias de terapia IV. O custo total do tratamento com linezolida foi de R\$ 4.089,58, enquanto os custos com vancomicina referência e genérica foram de R\$ 6.657,33 e R\$ 6.970,23, respectivamente. O aumento no custo na utilização da vancomicina foi relacionado às taxas de diárias hospitalares, responsáveis por cerca de 55% dos custos totais.³⁸

Devem-se considerar as limitações inerentes à população oncológica, com pacientes mais suscetíveis a infecção,^{39,40} mais dependentes de cuidados assistenciais, e com modelos de aplicação de terapia sequencial não facilmente encontrados para essa população específica.

No atual estudo, o número de indivíduos incluídos foi, muito provavelmente, suficiente para detectar eventuais diferenças existentes. Os dois grupos foram semelhantes, e as pequenas diferenças encontradas quanto à maioria das características demográficas e clínicas entre os grupos não são fatores que pudessem ter influenciado nos resultados.

Na análise dos resultados para observar fatores que possam favorecer o aumento da utilização da terapia sequencial, observou-se que na análise individualizada por antimicrobiano houve diferença estatisticamente significativa no uso de levofloxacino, com maior chance de troca para VO no grupo de intervenção. Duas possíveis explicações para este fato podem ser que o

levofloxacino é geralmente prescrito uma vez ao dia, e que é mais frequentemente utilizado para tratar infecções de baixo risco,^{29,32} favorecendo a alta hospitalar e o tratamento a domicílio. Um estudo feito na Espanha sobre a terapia sequencial somente com quinolonas (levofloxacino e ciprofloxacino), com objetivo de avaliação farmacoeconômica, demonstrou uma economia global ao hospital de US\$41.420 na duração de 6 meses de aplicação do protocolo. A justificativa para aplicação de protocolo somente com levofloxacino e ciprofloxacino foi que os medicamentos possuem propriedades farmacocinéticas ideais para serem usados em programas de terapia sequencial, devido a sua alta biodisponibilidade, baixa ligação proteica, boa penetração nos tecidos e tempo de meia-vida relativamente longo.³²

No atual estudo, na avaliação dos desfechos dos 532 pacientes incluídos no protocolo no grupo de intervenção, em 233 (43,7%) dos casos a troca do antimicrobiano para VO não pode ser sugerida, devido a fatores clínicos, geralmente comuns em pacientes oncológicos internados.^{10,14,34} O fator mais frequentemente encontrado nesse estudo foi a impossibilidade de ingesta VO, o que é comum nos pacientes oncológicos, por condições do estado geral ou pelas próprias lesões tumorais em alguns casos. O segundo fator encontrado foi o diagnóstico de sepse, ocorrendo após paciente entrar no estudo e que contraindica a mudança para VO devido a sua gravidade, sendo assim não foi sugerida a troca. Após 72 horas de início do tratamento IV com os antimicrobianos elegíveis, e se não houvesse comprometimento da ingesta ou sepse, como também ausência de meningite, endocardite, neutropenia, abscessos, fibrose cística ou hemoculturas positivas, as trocas eram sugeridas e ficava a critério do médico assistente realizar a troca na prescrição. Protocolos semelhantes a esse também são encontrados em literatura.^{10,18,34}

Nesse estudo, no grupo de intervenção foi sugerida troca de via IV para VO em 299 ocasiões, porém foram efetivamente realizadas em 197 casos. Nos demais 102 casos não houve a alteração na prescrição dos antimicrobianos de IV para VO. Uma das dificuldades encontradas foi a resistência dos médicos na alteração da prescrição, mantendo a terapia IV na prescrição, apesar de vários estudos e protocolos demonstrarem segurança^{41,42} para utilização da terapia sequencial. Esforços devem ser empreendidos na educação e orientação das vantagens da aplicação da terapia sequencial, estruturada em protocolos que permitam segurança das trocas de vias de administração do antimicrobiano. Dois estudos sobre terapia sequencial aplicados no mesmo hospital em períodos e com estratégias diferentes obtiveram resultados distintos. No primeiro estudo a aplicação do protocolo era através de lembretes diários afixados nas prescrições, podendo ter colaborado para a ineficácia na aplicação do protocolo.¹⁹ No segundo estudo foram empregadas de acordo com recursos informatizados, bloqueando a prescrição e forçando a médico a preencher uma justificativa para continuidade do uso do antimicrobiano IV, obtendo sucesso na aplicação da terapia sequencial.⁴³ É importante a compreensão das rotinas e peculiaridades de cada hospital, e utilizar os recursos informatizados para obtenção de melhores resultados na aplicação de protocolos.

Um estudo conduzido no mesmo hospital do atual estudo, mostrou que o maior tempo de internação prévia pode acarretar em maior mortalidade, e que características ligadas a sepse influenciaram no desfecho de óbito.⁴⁴ Outro trabalho conduzido na UTI do mesmo hospital concluiu que as horas de assistência de enfermagem requerida ao paciente clínico oncológico é muito

maior se comparada ao paciente pós-cirúrgico, necessitando de equipe maior para uma assistência segura e de qualidade,⁴⁵ aumentando custos hospitalares. Apesar destes estudos terem sido realizados em contexto de terapia intensiva, reforçam a necessidade da aplicação de protocolos de terapia sequencial e também demonstra a dificuldade na aplicação do mesmo na população oncológica.

Na análise multivariada de fatores preditivos de troca, com o objetivo de verificar possíveis fatores que favorecem a aplicação da terapia sequencial, observamos que a neoplasia de mama como doença de base também foi fator preditor de troca estatisticamente significativa. Uma possível justificativa para esse achado é que, entre as toxicidades descritas na literatura no tratamento quimioterápico da neoplasia de mama, a mais comum é a neutropenia febril,³⁹ que, de acordo com protocolo institucional do ICESP, pode ser tratada, quando de baixo risco, com antimicrobiano por VO.

Para melhor avaliar esse resultado, foi feita uma análise individualizada dos fatores que poderiam estar associados a maior chance de troca em indivíduos com neoplasia de mama. Nesta análise, houve diferença estatisticamente significativa para ECOG performance status, com valores menores para os indivíduos com troca da via para VO. A interpretação é que a aplicação do protocolo tem maior chance de êxito nos indivíduos em melhor estado clínico. Foram observadas também nesses mesmos indivíduos, apesar de não ter sido estatisticamente significativo, maior quantidade de trocas do antimicrobiano IV para VO no grupo de intervenção. Não detectamos na literatura estudos específicos de terapia sequencial somente em indivíduos oncológicos para comparação.

Ainda que os resultados do presente estudo não tenham demonstrado diferença estatística, de maneira geral, entre os dois grupos de intervenção e pós-intervenção, houve diferenças estatisticamente significantes para uso de levofloxacino e para os indivíduos com neoplasia de mama, ambos fatores preditores de troca. Desta forma, estas duas populações podem se beneficiar da aplicação de protocolo de terapia sequencial, o qual pode ser racionalizado e direcionado para ambas as situações. Portanto, aplicação de novos estudos devem ser empreendidos para reforçar estes achados.

6 CONCLUSÃO

1. A implementação do protocolo de um programa de terapia sequencial em pacientes oncológicos em regime de internação hospitalar não demonstrou impacto na troca de antimicrobiano IV para VO.
2. A terapia sequencial mostrou ser eficaz, resultando em maior chance de troca, nos casos de terapia com levofloxacino e naqueles cujo diagnóstico oncológico era neoplasia de mama.
3. A sugestão de troca de antimicrobiano IV para VO foi possível em pouco mais da metade dos casos avaliados, demonstrando a gravidade das infecções em pacientes oncológicos em regime de internação hospitalar.
4. Aproximadamente 66% das trocas sugeridas de antimicrobiano IV para VO foram efetivamente realizadas, demonstrando necessidade de educação e orientação, à equipe assistencial, sobre a eficácia e a segurança dos protocolos de terapia sequencial.

6 ANEXOS

ANEXO 1 – Antimicrobianos elegíveis para terapia sequencial e suas respectivas biodisponibilidades.

Antimicrobiano	Biodisponibilidade %
Amoxicilina-clavulanato	50 – 70
Clindamicina	75 – 90
Trimetoprima-sulfametoxazol	> 90
Levofloxacino	> 95
Metronidazol	95
Linezolida	100
Ciprofloxacino	70 – 85

Fonte: Barlow GD¹⁴

ANEXO 2 – Ficha de avaliação para terapia sequencial pelo SCIH

Ficha de avaliação de troca de antimicrobiano para via oral		
Avaliação da Farmácia		
Nome:	Registro:	
Antimicrobiano:	Leito:	
Diagnóstico:		
Farmacêutico:	Data:	Ramal:
Avaliação da infectologia		
Medicação VO () sim () não		
Antimicrobiano	Dose	Duração
Infectologista:	Data:	
Discutido com:		

ANEXO 3 – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status

ECOG	Descrição
0	Totalmente ativo e sem restrições de atividade.
1	Restrito a atividades físicas, mas deambula e apto a realizar atividades laborais leves.
2	Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambula e com autocuidado presente.
3	Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do período em que permanece acordado.
4	Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

Fonte: Oken . et al , em 1982.⁴⁶

ANEXO 4 – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **28/11/2012**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **383/12** intitulado: **“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE PROGRAMA DE TERAPIA SEQUENCIAL DE ANTIMICROBIANO EM HOSPITAL ONCOLÓGICO”** apresentado pela **DIVISÃO DE FARMÁCIA DO ICHC**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12.

Pesquisador (a) Responsável: Marianne Amada Zacchi

Pesquisador (a) Executante: Marianne Amada Zacchi

CEP-FM USP, 28 de novembro de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

7 REFERÊNCIAS

1. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN. Practice Guidelines for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38:1651–72.
2. Chapman ALN, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 64, 1316–1324.
3. de Vasconcellos JF, Ferreira CN, Santana CES, Souza CR, Valente MLF. Desospitalização para cuidado domiciliar: impactos clínico e econômico da linezolida. *J Bras Econ Saúde* 2015;7(2):110-115.
4. Catib TA. Inclusão na internação domiciliar: O impacto da desospitalização para o paciente. *Prata da casa, 2: escritas do cotidiano de uma equipe que cuida*. São Paulo: Oboré; 2009.
5. Goodman & Gilman. *Manual de farmacologia e terapêutica*. Traduzido por AMGH editora. Porto Alegre; 2010.
6. Nogueira PSF, Moura ERF, Costa MMF, Monteiro WMS, Brondi L. Perfil da infecção hospitalar em um hospital universitário. *Rev. enferm. UERJ*, 2009;17(1):96-101.
7. McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *Q J Med*. 2005; 98:745-752.

8. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 2441-2443.
9. von Gunten V, Amos V, Sidler A-L, Beney J, Troillet N, Reymond J-Ph. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: a pilot study. *Pharm World Sci.* 2003; 25(2): 52-55.
10. Wetzstein GA, Intravenous to oral (IV:PO) anti-infective conversion therapy. *Cancer Control.* 2000; 7(2):170-176
11. Phillips LD. *Manual de terapia intravenosa.* 2^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.
12. Straussberg R, Harel L, Bar-Sever Z, Amir J. Radial osteomyelitis as a complication of venous cannulation. *Arch Dis Child.* 2001; 85:408-410.
13. Brueck M, Rauber K, Wizemann V, Kramer W. Infective tricuspid valve endocarditis with septic pulmonary emboli due to puncture of an endogenous arteriovenous fistula in a chronic hemodialysis patient. *Journal of infection.* 2003; 46(3):188-91.
14. Barlow GD, Nathwani D. Sequential antibiotic therapy. *Curr Opin Infect Dis.* 2000; 13:599-607.
15. Shrayteh ZM, Rahal MK, Malaeb DN, Practice of switch from intravenous to oral antibiotics. *SpringerPlus.* 2014; 3:717.
16. Kuper KM. Intravenous to oral therapy conversion. *Competence Assessment Tools for Health.* 2008; 29: 347-59
17. van Niekerk AC, Venter DJL, Boschmans S-A. Implementation of intravenous to oral antibiotic switch therapy guidelines in the general medical wards of a tertiary-level hospital in South Africa. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 756-762.

18. Martínez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, Del Campo V, Rodriguez I, Bardán B, Morano LE, Garcia JF. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci.* 2000; 22(2):53-58.
19. Rodrigues RM. *Terapia antimicrobiana sequencial: impacto de uma intervenção na adesão em um hospital universitário do Brasil* [dissertação]. Uberlândia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia; 2008.
20. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estatística do câncer 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2013 [acesso em 28 de fev 2015]. Disponível em:
http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/cancer_matou_8,2_milhoes_diz_oms
21. Secretaria da Saúde. Instituto do câncer do Estado de São Paulo (ICESP). [acesso em 14 de set 2015]. Disponível em:
<http://www.icesp.org.br/Institucional//O-Instituto//Gerenciamento-de-Leitos/>
22. Gozzo TO, Nascimento TG, Panobianco MS, de Almeida AM. Ocorrência de neutropenia em mulheres com câncer de mama durante tratamento quimioterápico. *Acta Paul Enferm.* 2011; 24(6):810-4.
23. Nagy-Agren S, Haley HB. Management of Infections in Palliative Care Patients with Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 24:64-70.
24. Al-Shaqi MA, Alami AH, Al-Zahrani AS, Al-Marshad B, Bin-Muammar A, Al-Shahri MZ. The Pattern of Antimicrobial Use for Palliative Care In-Patients During the Last Week of Life. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine.* 2012; 29(1) 60-63.
25. White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, Navari RM. Antimicrobial Use in Patients with Advanced Cancer Receiving Hospice Care. *Journal of Pain and Symptom Management.* Vol. 25 No. 5 May 2003.

26. Lam PT, Chan KS, Tse CY, Leung MW. Retrospective Analysis of Antibiotic Use and Survival in Advanced Cancer Patients with Infections. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30:536-543.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997;46(No.RR-10).
28. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. 1996: pp. A-1--A-20.
29. NCCN Clinical Practice Guideline in oncology. *Prevention and Treatment of Cancer – Related Infections*. Version 2.2015
30. Thai V, Lau F, Wolch G, Yang J, Quan H, Fassbender K. Impact of Infections on the Survival of Hospitalized Advanced Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 43 No. 3 March 2012.
31. Ruebner R, Keren R, Coffin S, Chu J, Horn D, Zaoutis TE. Complications of central venous catheters used for the treatment of acute hematogenous osteomyelitis. *Pediatrics*. 2006; 117:1210–5.
32. Pablos AI, Escobar I, Albiñana S, Serrano O, Ferrari JM, de Tejada AH. Evaluation of an antibiotic intravenous to oral sequential therapy program. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2005; 14: 53–59
33. Barbosa MF. *Pacientes sob cuidados paliativos oncológicos e assistência farmacêutica: perfil e satisfação* [dissertação]. Escola Nacional de Saúde Publica Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.
34. Dunn K, O'Reilly A, Silke B, Rogers T, Bergin C. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. *Int J Clin Pharm* (2011) 33:208-214.

35. Yoon YK, Kim ES, Hur J, Lee S, Kim SW, Cheong JW, Choo JE, Kim HB. Oral Antimicrobial Therapy: Efficacy and Safety for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections and Its Impact on the Length of Hospital Stay. *Infect Chemother*. 2014;46(3):172-181.
36. Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Company D, Diaz-Brito V, Morata L, de Diedo IC, Sorlí L, Iftimie S, Pérez-Vidal R, García-Pardo G. Effectiveness of sequential intravenous-to-oral antibiotic switch therapy in hospitalized patients with gram-positive infection: the SEQUENCE cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. (2016) 35:1269-1276.
37. Ho BP, Lau TT, Balen RM, Naumann TL, Jewesson PJ. The impact of a pharmacist-managed dosage form conversion service on ciprofloxacin usage at a major Canadian teaching hospital: a pre- and post-intervention study. *BMC Health Services Research*. 2005, 5:48.
38. Fujii RK, Takemoto MLS, Mould JF, Lanzara G, Fernandes RA, Santos PML, Takemoto MMS. PIN29 Linezolid versus Vancomycin for skin and soft tissue infections by methicillin-resistant staphylococcus aureus: a cost comparison analysis under the private payer perspective in Brazil. *Value in Health*. 2011a;14(7):A270.
39. Gozzo TO. Toxicidade ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama [tese]. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP, Ribeirão Preto, 2008.
40. Martins RE. Avaliação do risco de complicações decorrentes de Neutropenia febril em pacientes tratados no Instituto de Câncer do Estado de São Paulo [Dissertação]. Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, 2014.
41. Burke A, Cunha MD. Oral Antibiotic Therapy of Serious Systemic Infections. *Med Clin N Am*. 90 (2006) 1197-1222.

-
42. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, Koch G, Battegay M, Flückiger U, Bassetti S. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*. (2009) 64, 188-199.
 43. Bonella GF. *Avaliação de uma intervenção para a descontinuação precoce da terapia antimicrobiana intravenosa* [dissertação]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2016
 44. Dal Santo ACM. *Avaliação de fatores de risco para injúria renal aguda (IRA) em pacientes oncológicos na UTI* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.
 45. Vieira SL. *Carga de trabalho de enfermagem em UTI oncológica: estudo comparativo entre pacientes clínicos e cirúrgicos* [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2015.
 46. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655.