



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**O IMPACTO DA TROCA DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO
ENDOVENOSA PARA VIA ORAL NA ANTIBIOTICOTERAPIA
DE PACIENTES ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Bianca Rocha da Silva

Orientadora: Prof. Dr^a. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Porto Alegre, abril de 2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**O IMPACTO DA TROCA DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO ENDOVENOSA
PARA VIA ORAL NA ANTIBIOTICOTERAPIA DE PACIENTES
ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS**

Bianca Rocha da Silva

Orientador: Prof. Dr^a. Tatiane da Silva Dal Pizzol

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2024

CIP - Catalogação na Publicação

Rocha da Silva, Bianca
O impacto da troca da via de administração
endovenosa para via oral na antibioticoterapia de
pacientes adultos: uma revisão sistemática de ensaios
clínicos randomizados / Bianca Rocha da Silva. --
2024.
120 f.
Orientadora: Tatiane Da Silva Dal Pizzol.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,
2024.

1. Gestão de Antimicrobianos. 2. Antibacterianos.
3. Vias de Administração de Medicamentos. I. Da Silva
Dal Pizzol, Tatiane, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Dr. Daniel Mendes da Silva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof. Dr^a. Isabela Heineck, Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr^a. Luciana Mello de Oliveira, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos meus pais, por nunca terem deixado me faltar nada e, desta forma, terem viabilizado minha formação acadêmica-profissional.

AGRADECIMENTOS

Uma dissertação de mestrado é inviável de ser feita sozinha, assim como muitas coisas na vida são. Nessa etapa da minha formação acadêmica, tive grande sorte de conhecer e contar com o apoio de excelentes pesquisadores e profissionais, além de amigos e família que me ajudaram imensamente.

Agradeço à minha orientadora, Tatiane da Silva Dal-Pizzol, por ter aceitado me orientar e ter feito isso com tanta dedicação. Aprendi muito e vou levar esses conhecimentos comigo.

Agradeço à Júlia Paim da Luz, Deise Luisa Locatelli e Bianca Bianchini por todo tempo dedicado para a execução da revisão sistemática e apoio. Vocês desempenharam um papel fundamental nesta revisão. Sem a ajuda de vocês, não teria sido possível realizá-la. Obrigada!

Agradeço à bibliotecária Viviane Castanho, da Faculdade de Medicina-UFRGS, por ter colaborado na elaboração das estratégias de busca e execução das mesmas nas bases de dados. Essa etapa é de suma importância em uma revisão sistemática.

Agradeço aos meus amigos pela paciência e compreensão que tiveram nesse período de turbilhão de emoções. Obrigada por todos os momentos que me ajudaram a aliviar a tensão e ver a vida de uma maneira mais leve.

Agradeço à minha família, também pela compreensão nos meus períodos de ausência e distanciamento, e por todo amor que tem por mim, me dando suporte e força para continuar.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas.....	7
Resumo.....	8
Abstract.....	10
1. APRESENTAÇÃO.....	12
2. INTRODUÇÃO.....	13
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 Principais classes de antibióticos e vias de administração endovenosa e oral.....	16
3.2 Epidemiologia das infecções bacterianas e impacto na saúde pública.....	21
3.3 Uso racional de antimicrobianos, Programas de Gerenciamento de antimicrobianos - <i>Antimicrobial Stewardship Program</i> e o papel do <i>switch</i> EV-VO.....	23
4. JUSTIFICATIVA.....	29
5. OBJETIVO.....	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
7. ARTIGO.....	37
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	106
9. ANEXOS	
a. Protocolo submetido à plataforma PROSPERO.....	108
b. Checklist PRISMA 2020.....	117

ABREVIATURAS E SIGLAS

CVC	Cateter venoso central
CVP	Cateter venoso periférico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AMS	<i>Antimicrobial Stewardship</i>
RAM	Resistência aos antimicrobianos
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DALYs	<i>Disability-adjusted life-years</i>
EA	Evento adverso
EV	Endovenosa
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IC	Intervalo de confiança
IRA	Infecção relacionada à assistência à saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PIB	Produto Interno Bruto
PGA	Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos
VO	Via oral
URM	Uso racional de medicamentos
YLL	<i>Years of life lost</i>

RESUMO

Introdução: A administração de antibiótico endovenoso (EV) é, muitas vezes, o único fator que mantém um paciente hospitalizado. Diversos antibióticos utilizados por via oral (VO) têm excelentes parâmetros farmacocinéticos, sendo uma boa alternativa para a troca (*switch*) de via EV para VO. A prática do *switch* EV-VO almeja benefícios para o paciente, para a instituição e para o sistema de saúde.

Objetivos: Identificar, sumarizar e avaliar as evidências existentes na literatura sobre a troca da via de administração endovenosa para via oral na antibioticoterapia de pacientes adultos.

Métodos: A revisão sistemática foi conduzida conforme as diretrizes *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e reportada segundo as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). O protocolo da revisão sistemática foi registrado na plataforma PROSPERO (CRD42022336019). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados com pacientes adultos, hospitalizados ou não, em que a intervenção testada foi o uso de antibióticos endovenosos por ao menos 48 horas, sendo realizada a troca para via oral na sequência, comparada com o uso exclusivo de antibióticos endovenosos. Os desfechos de interesse avaliados foram mortalidade por qualquer causa, cura clínica, falha terapêutica e tempo de internação hospitalar. As bases de dados utilizadas foram Embase, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e ClinicalTrials.gov, não havendo restrições quanto ao idioma e data de publicação. As buscas foram realizadas até outubro de 2023. A avaliação do risco de viés foi realizada por meio da ferramenta RoB 2.

Resultados: Após remoção das duplicatas, 3.589 resultados foram triados pela leitura dos títulos e resumos, resultando em 165 resultados para leitura na íntegra, dos quais 15 estudos preencheram os critérios e foram incluídos na revisão sistemática, contabilizando 1.993 participantes randomizados. A média dos pacientes randomizados foi de 133 (36 a 400). O sítio de infecção mais estudado foi o trato respiratório inferior (6 estudos), seguido pelo trato urinário (2 estudos), entre outros (7 estudos). Quanto às classes de antibióticos usados pela via EV, 8 estudos utilizaram β -lactâmicos, sendo essa classe a mais prevalente por essa via. A respeito das classes de antibióticos utilizados por VO, 8 utilizaram fluoroquinolonas, 5 utilizaram cefalosporinas e 2 não informaram o medicamento usado. Os desfechos mortalidade por qualquer causa e falha terapêutica tiveram uma baixa ocorrência de eventos e sem diferença estatística significativa entre os grupos analisados. A cura clínica foi detectada em 70% ou mais dos pacientes, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Para o tempo de internação hospitalar, foi identificado que o tempo foi maior – estatisticamente significativo - maior no grupo de tratamento EV para todos os estudos incluídos. Em relação ao risco de viés dos estudos incluídos, a maioria teve uma classificação geral como de alto risco.

Conclusão: De maneira geral, os desfechos primários se comportaram semelhantemente entre os grupos de comparação, sugerindo que é possível que a troca de via seja uma opção viável com bons desfechos na antibioticoterapia. A maioria dos estudos tinha uma taxa de cura clínica de 70% ou mais e uma taxa de falha terapêutica de 10% ou menos, sugerindo a efetividade das intervenções. Espera-se que este estudo seja capaz de contribuir com uma prática clínica que otimize o uso dos antibióticos e colabore com seu uso racional.

Palavras-chave: Gestão de Antimicrobianos; Antibacterianos; Vias de Administração de Medicamentos

ABSTRACT

Introduction: The administration of intravenous (IV) antibiotics is often the sole factor maintaining a hospitalized patient. Several antibiotics administered orally (PO) exhibit excellent pharmacokinetic parameters, making them a viable alternative for switching from IV to PO administration. The practice of IV to PO switch aims to benefit the patient, institution, and healthcare system.

Objectives: To identify, summarize, and evaluate the existing evidence in the literature regarding the switch from intravenous to oral administration in antibiotic therapy for adult patients.

Methods: The systematic review was conducted following the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and reported according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. The systematic review protocol was registered on the PROSPERO platform (CRD42022336019). Randomized clinical trials with adult patients, hospitalized or not, where the intervention tested was the use of intravenous antibiotics for at least 48 hours followed by a switch to oral administration, were included. These were compared with the exclusive use of intravenous antibiotics. Outcomes of interest included mortality from any cause, clinical cure, therapeutic failure, and length of hospital stay. Databases searched included Embase, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and ClinicalTrials.gov, with no language or publication date restrictions. Searches were conducted up to October 2023. Bias risk assessment was performed using the RoB 2 tool.

Results: After removing duplicates, 3,589 results were screened through title and abstract review, resulting in 165 full-text articles assessed, of which 15 studies met the inclusion criteria and were included in the systematic review, totaling 1,993 randomized participants. The average number of randomized patients was 133 (range 36 to 400). The most studied infection site was the lower respiratory tract (6 studies), followed by the urinary tract (2 studies), among others (7 studies). Regarding antibiotic classes used via IV, 8 studies used β -lactams, which were the most prevalent class by this route. Concerning antibiotic classes used via PO, 8 studies used fluoroquinolones, 5 used cephalosporins, and 2 did not specify the drug used. Outcomes such as mortality from any cause and therapeutic failure had low event occurrence rates and no statistically significant difference between the analyzed groups. Clinical cure was observed in 70% or more of the patients, with no statistically significant difference between groups. For length of hospital stay, it was identified that the duration was statistically significantly longer in the IV treatment group across all included studies. Regarding the bias risk of included studies, the majority were classified as high risk overall.

Conclusion: Overall, primary outcomes were similar between comparison groups, suggesting that switching routes could be a viable option with favorable outcomes in antibiotic therapy. Most studies showed a clinical cure rate of 70% or higher and a therapeutic failure rate of 10% or less, indicating the effectiveness of interventions. It is hoped that this study can contribute to clinical practice that optimizes antibiotic use and promotes rational use.

Keywords: Antimicrobial Stewardship; Anti-Bacterial Agents; Drug Administration
Routes

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “O impacto da troca da via de administração endovenosa para via oral na antibioticoterapia de pacientes adultos: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 29 de abril de 2024. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

Os antibióticos são uma classe de medicamentos usada para prevenir e tratar infecções causadas por bactérias, fazendo parte de um grupo maior chamado de antimicrobianos, onde se encontram também os antifúngicos (Davey et al., 2015). Para fins de padronização nesta dissertação, optou-se por utilizar o termo “antibiótico” ao se referir a todos fármacos dessa classe terapêutica, termo o qual é comumente utilizado na prática clínica e em alguns livros-texto. O uso apropriado dos antibióticos é imprescindível em um cenário de importante morbimortalidade por infecções e crescente resistência bacteriana, constituindo problemas de saúde pública com impactos econômicos e sociais significativos (Bell et al., 2014; Founou et al., 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso apropriado de antimicrobianos é definido como: *“Uso custo-efetivo que maximiza o efeito terapêutico clínico enquanto minimiza a toxicidade relacionada ao fármaco e a resistência antimicrobiana* (World Health Organization, 2001). Tanto no contexto comunitário quanto no hospitalar, as bactérias são agentes etiológicos de grande prevalência nas infecções e seu tratamento apropriado é fundamental para salvar vidas (Wang et al., 2016).

No ambiente hospitalar, a utilização de antibióticos sistêmicos é um desafio, podendo variar de 18% a 40% de uso inapropriado, como já relatado em estudos (Behar et al., 2000; Evirgen et al., 2011). Nesse cenário, o uso empírico da terapia antibiótica - isto é, sem microrganismo recuperado em cultura com teste de sensibilidade para direcionar o tratamento - é amplamente utilizado (Mettler et al., 2007). Uma revisão sistemática encontrou que o uso empírico inapropriado de antibióticos em pacientes com infecção grave em hospitais pode variar de 14,1% a

78,9%, e que taxas significativamente maiores de mortalidade estão presentes nos pacientes que fizeram o uso empírico (Marquet et al., 2015). Quanto ao perfil de uso, antibióticos de amplo espectro e por via de administração parenteral – em grande parte por via endovenosa – são amplamente utilizados nos hospitais (Al-Tawfiq and Al-Homoud, 2020). O tratamento inadequado com antimicrobianos em pacientes hospitalizados é um importante fator determinante para desfechos como a emergência de resistência antimicrobiana (Kollef, 2000).

Diferentes estratégias têm sido apresentadas no que tange à melhoria do uso dos antibióticos. Os programas de *antimicrobial stewardship* (AMS) podem ajudar os clínicos a melhorarem os desfechos e minimizar os danos, melhorando a prescrição de antibióticos (Moehring and Anderson, 2012). Estes podem ser definidos como programas, a nível hospitalar, designados para melhorar o uso de antimicrobianos (Society for Healthcare Epidemiology of America et al., 2012). A OMS, por sua vez, define AMS como um conjunto coerente de ações integradas que promovem o uso responsável e apropriado de antimicrobianos para ajudar a melhorar os resultados dos pacientes em todo o tratamento (World Health Organization, 2021). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) preconiza a implementação desses programas nos hospitais dos Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2019). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda e orienta a implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (PGA) em todos os hospitais do país (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021). Dentre as intervenções possíveis para melhoria do uso de antibióticos, cabe citar a troca da via de administração endovenosa (EV) para via oral (VO) - também conhecida como “*switch therapy*” (Centers for Disease Control and

Prevention, 2019). Autores estimam que a possibilidade da troca da via pode estar presente em quase metade dos pacientes em uso de antibióticos endovenosos (Ahkee et al., 1997). Dentre as justificativas para o *switch therapy*, cabe citar que a via EV agrega maiores custos, pode apresentar mais reações adversas e nem sempre é superior à VO em relação aos desfechos clínicos (Lelekis and Gould, 2001). Embora a prática da *switch therapy* seja recomendada em diretrizes de importantes órgãos e sociedades, bem como evidências científicas dos benefícios estejam disponíveis na literatura, ainda não é amplamente utilizada nas instituições, havendo dados de não ser efetivada em 40% (Engel et al., 2013) e 60% (Ahkee et al., 1997) dos pacientes elegíveis.

Diante do grande desafio do uso apropriado da antibioticoterapia, reunir e atualizar as evidências sobre a troca da via EV para a VO se reveste de importância para a otimização do uso desses medicamentos, almejando melhores desfechos clínicos e menos custos para o sistema de saúde.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Principais classes de antibióticos e vias de administração endovenosa e oral

A descoberta do primeiro antibiótico sistêmico, penicilina, ocorreu no século XX por Alexandre Flemming e, graças a este acontecimento, foi possível o controle de diversas doenças infecciosas e prevenção de óbitos. Os antibióticos são fármacos de origem natural e/ou sintética capazes de causar efeito bactericida ou bacteriostático por meio da toxicidade seletiva em relação às células humanas (Tortora et al., 2016). Na Tabela 1, é apresentado um resumo das principais classes de antibióticos e seus microrganismos alvo.

Há diferentes vias de administração e uma diversidade de formas farmacêuticas para a antibioticoterapia sistêmica. A escolha da via de administração e da forma farmacêutica está intimamente relacionada às características dos pacientes, do sítio de infecção e objetivos farmacoterapêuticos. A VO apresenta grande comodidade ao paciente, menor custo em relação à via EV, é interessante para obtenção de efeitos locais em infecções gastrintestinais com antibióticos não absorvíveis, entre outros benefícios. No entanto, pacientes graves nem sempre tem a VO disponível. Além disso, como os fármacos necessitam passar pelo processo de absorção para efeitos sistêmicos, boa parte desses são afetados pela metabolização hepática antes de atingir a circulação sistêmica, o que reduz a biodisponibilidade dependendo do fármaco (Fuchs and Wannmacher, 2017).

Tabela 1. Resumo dos principais fármacos antibacterianos Adaptado de Rang and Dale, 2016

Classe	Exemplos	Microrganismos-alvo típicos	Alvo de ação
Sulfonamidas	Sulfadiazina, sulfametoxazol (trimetoprima)	<i>T. gondii</i> , <i>P. jirovecii</i>	Síntese ou ação do folato bacteriano
β-lactâmicos	PENICILINAS Benzilpenicilina	Generalizado, principalmente várias espécies Gram-positivas; algumas Gram-negativas	Síntese da parede celular bacteriana do peptidoglicano
	Penicilinas de amplo espectro - amoxicilina, ampicilina	Uma grande variedade de espécies Gram-positivas e Gram-negativas	
	Penicilinas antipseudomonas - piperacilina	Espécies Gram-negativas selecionadas, especialmente <i>P. aeruginosa</i>	
	CEFALOSPORINAS Cefalexina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima	Amplo espectro de atividades contra espécies Gram-negativas e positivas	
	CARBAPENÊMICOS Meropenem, ertapenem	Variadas espécies Gram-negativas e positivas	

Glicopeptídeos	Vancomicina, daptomicina	Espécies Gram-positivas	
Polimixinas	Colistina, polimixina B	Espécies Gram-negativas	Estrutura da membrana celular externa bacteriana
Tetraciclina	Doxiciclina, minociclina	Variadas espécies Gram-negativas e positivas	Síntese proteica bacteriana
Aminoglicosídeos	Amicacina, gentamicina	Variadas espécies Gram-negativas e positivas	(inibição de muitos
Macrolídeos	Azitromicina, claritromicina	Semelhante à penicilina	mecanismos, incluindo
Quinolonas	Ciprofloxacino, levofloxacino	Espécies Gram-negativas e positivas	transpeptidação, iniciação, entre outros)

Em relação à via EV, é atrativa para efeitos imediatos e apresenta biodisponibilidade de 100%. No entanto, tem maiores custos agregados e pode gerar efeitos indesejáveis locais (flebite, infecção, trombose). Além disso, se ocorrer introdução acidental de material particulado ou de ar na veia, há risco de embolização, que pode ser fatal (Fuchs and Wannmacher, 2017).

Sobre os acessos venosos, estes podem ser realizados em veias periféricas ou centrais, por meio de cateteres (Moureau and Chopra, 2016). Os cateteres venosos periféricos (CVP) estão dentre os dispositivos para infusão mais utilizados no ambiente hospitalar, sendo que seu uso por pelo menos alguma vez já foi relatado em mais de 70% dos pacientes internados. Além disso, estimativas sugerem que os dias de CVP podem representar de 15 a 20% do total de pacientes-dia de internação dos pacientes em hospitais de cuidado agudo (Zingg and Pittet, 2009). Em um estudo que avaliou 614 pacientes que internaram em uma unidade hospitalar, observou-se que 82,9% dos pacientes apresentavam CVP na chegada e que 51,1% desses cateteres não eram necessários (Mailhe et al., 2020). A respeito dos pacientes que tinham indicação justificada para CVP, a principal justificativa era apenas para a administração de antibióticos apenas endovenosos, contabilizando 41,1% das justificativas (Mailhe et al., 2020).

Os eventos adversos (EA) relacionados aos CVP relatados na literatura podem ser infecciosos e não-infecciosos (Miliani et al., 2017). Uma meta-análise que incluiu 35 estudos obteve uma incidência de 31% de flebite, uma complicação comum com CVP, sendo a incidência de 4% para flebite grave (Lv and Zhang, 2020). Além disso, os autores identificaram como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de flebite a infusão de antibióticos (Lv and Zhang, 2020). No que

tange aos EA mais sérios, cabe citar as infecções de corrente sanguínea relacionadas ao CVP. Em um estudo com 77 casos de infecções de corrente sanguínea relacionadas ao CVP, a mortalidade geral foi de 18% e o principal agente microbiológico identificado foi o *Staphylococcus aureus* (24 casos, 32%) (Pujol et al., 2007). Além dos danos físicos, cabe citar as questões psicológicas relacionadas ao uso dos acessos venosos. O medo de agulhas é comum e amplamente prevalente. Uma revisão sistemática com metanálise encontrou uma estimativa da prevalência do medo de agulhas em adolescentes de 20 a 50% e em jovens adultos de 20 a 30%. Esse medo pode dificultar que tal procedimento seja executado, prejudicando a assistência à saúde (McLenon and Rogers, 2019).

Globalmente, os acessos venosos centrais são amplamente utilizados nos serviços de saúde para prover terapias, sobretudo no contexto do cuidado aos pacientes críticos (Takashima et al., 2018). Embora seu papel seja fundamental para o tratamento dos pacientes, também há dados na literatura de associação com considerável morbidade e mortalidade. Uma meta-análise de estudos de caso-controle e coortes aponta um *Odds Ratio* (OR) para óbito associado à infecção de corrente sanguínea associada à cateter venoso central de 2,75 (Intervalo de Confiança [IC] 95% 1,86-4,07) (Ziegler et al., 2015). Além disso, os cateteres venosos centrais são associados a risco aumentado para complicações mecânicas, como pneumotórax, punção da artéria subclávia, hemotórax, trombose, embolia gasosa e inserção errada do cateter (O'Grady et al., 2011). Ainda no diz respeito às infecções de corrente sanguínea associada a cateter venoso central, um estudo de coorte retrospectiva encontrou que essa infecção foi associada com um risco, controlado para severidade da doença e outras infecções associadas à assistência à saúde (IRA), de 2,27 (IC 95%

1,15-4,46) para mortalidade, além das variáveis ajustadas de custo serem em média \$32.000 (dólares americanos 2010) maiores do que em outros pacientes sem infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central (Stevens et al., 2014).

3.2 Epidemiologia das infecções bacterianas e impacto na saúde pública

Embora haja uma contribuição importante dos agentes etiológicos não-bacterianos dentre os patógenos das infecções, as bactérias estão entre os principais representantes. A pneumonia é uma das infecções mais prevalentes na comunidade, sendo o pneumococo e o *H. influenzae* os agentes mais importantes epidemiologicamente (Wang et al., 2016). As infecções representam uma das causas líderes no que se refere à mortalidade global, estando as infecções do trato respiratório inferior ocupando o 3º lugar entre as principais causas que contribuem para *Years of Life Lost* (YLL - sigla em inglês para Anos de Vida Perdidos), considerando informações de 2016 da base de dados de causa de morte *Global Burden of Disease* (GBD) (Naghavi et al., 2017). Foi estimado que 2,7 milhões (IC 95% 2,5-2,9 milhões) de óbitos ocorreram em 2015 devido às infecções respiratórias inferiores (Wang et al., 2016). Considerando o Brasil, os dados de 2016 apontam que as infecções do trato respiratório inferior estavam em 5º lugar entre as 10 principais causas de morte (Naghavi et al., 2017)

A carga de doença das infecções bacterianas merece atenção, pois se trata de um problema de saúde pública global. Um estudo com dados de 2019 do GBD estimou os óbitos associados a 11 síndromes infecciosas e 33 gêneros de bactérias (GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Dos 13,7 milhões de óbitos estimados relacionados a infecções (IC 95% 9-17,1), há 7,7 milhões de mortes

(IC 95% 5,7-10,2) associadas com as 33 bactérias (tanto sensíveis quanto resistentes) dentre as 11 síndromes infecciosas. Além disso, foi estimado que os óbitos associados aos 33 patógenos bacterianos representam 13,6% (IC 95% 10,2-18,1) de todos os óbitos globais, com uma taxa de mortalidade em todas as idades de 99,6 óbitos (IC 95% 74,2-132) por 100.000 de população. Os 5 patógenos líderes são *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, responsáveis por 54,9% (IC 95% 52,9-56,9) das mortes entre as bactérias investigadas (GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). No que se refere ao tratamento dessas infecções bacterianas, deve ser realizado com cautela, uma vez que a exposição a esses medicamentos exerce uma pressão de seleção que permite que as bactérias com resistência inata, ou com mutações adquiridas ou até mesmo genes de resistência, se proliferem (Holmes et al., 2016).

Outro estudo com dados do GBD de 2019 estimou os óbitos e *disability-adjusted life-years* (DALYs - sigla em inglês para Anos de Vida Ajustados por Incapacidade) atribuídos e associados à resistência bacteriana para 23 patógenos e 88 combinações de patógeno-medicamento em 204 países e territórios em 2019 (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Eles estimaram que houve 4,95 milhões (IC 95% 3,62-6,57) de óbitos associados com resistência bacteriana em 2019, incluindo 1,27 milhões de óbitos atribuíveis a essa resistência (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). As infecções do trato respiratório inferior contabilizaram mais de 1,5 milhões dos óbitos associados a resistência em 2019, tornando-as a síndrome infecciosa com maior carga para a saúde pública (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Uma combinação de patógeno-

medicamento, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, causou mais de 100.000 óbitos atribuíveis à resistência bacteriana em 2019 (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022).

Os impactos econômicos atuais e futuros da resistência aos antimicrobianos são alarmantes. No relatório *Drug-Resistant Infections A Threat to Our Economic Future*, publicado em 2017, foi realizada uma simulação do impacto econômico da AMR para um cenário de alto ou baixo impacto da resistência aos antimicrobianos (World Bank, 2017). Na simulação otimista, foi encontrado que, em até 2050, o valor bruto global anual do produto interno bruto (PIB) provavelmente cairia 1,1%, em relação a um cenário base sem efeitos da resistência aos antimicrobianos e, nesse sentido, o déficit do PIB excederia 1 bilhão de dólares anualmente após 2030 (World Bank, 2017). Já no cenário de alta resistência aos antimicrobianos, o mundo perderia 3,8% do seu PIB anual até 2050, com um déficit anual de US\$ 3,4 trilhões até 2030 (World Bank, 2017).

3.3 Uso racional de antimicrobianos, Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos - *Antimicrobial Stewardship Program* e o papel do *switch* EV-VO neste contexto

A OMS define o uso racional de medicamentos (URM) quando pacientes recebem medicamentos para suas condições clínicas em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (WHO, 2012). Embora esforços sejam tomados para que o URM seja garantido, estima-se que mais da metade de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de forma inadequada, e que metade de todos os pacientes

não os utiliza corretamente (WHO, 2012). No cenário do uso dos antimicrobianos, o URM se torna ainda mais imprescindível, pois o uso inapropriado desses medicamentos é evidenciado com a crescente resistência aos antimicrobianos (Cantón et al., 2013).

Um dos pontos importantes que denota a importância do uso racional é o vazio de descobertas de novas moléculas. Apesar da crescente resistência aos antimicrobianos, a velocidade de lançamento de novos antibióticos não está acompanhando o surgimento da resistência. A penicilina foi descoberta em 1928 e aproximadamente 10 anos depois foi identificada resistência ao antibiótico. Entre 1940 a 1960 ocorreu a era de muitas descobertas de antibióticos obtidos de fontes naturais ou sintéticos: classes como aminoglicosídeos, tetraciclina, anfencóis, sulfonamidas, macrolídeos, entre outras, surgiram nesse período. Após, a revelação de novas moléculas caiu substancialmente. Desde então, a indústria farmacêutica tem lançado mão de fármacos antigos em associação com inibidores de β -lactamase - que rapidamente foram identificadas resistências - e uso de novas metodologias de desenvolvimento, como o uso da simulação da dinâmica molecular – uma ferramenta computacional (Hutchings et al., 2019).

Nesse sentido, um conceito-chave no uso racional dos antimicrobianos é o “*antimicrobial stewardship*” - denominação em inglês que, no Brasil, pode ser chamado de gerenciamento do uso de antimicrobianos. Este, por sua vez, tem como objetivo garantir o efeito farmacoterapêutico máximo, reduzir a ocorrência de EA nos pacientes, prevenir a seleção e a disseminação de microrganismos resistentes e diminuir os custos da assistência à saúde (ANVISA, 2023). Outro conceito é o do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos, ou programa de AMS, que são um

conjunto de ações coordenadas e sistêmicas, destinadas a otimizar/melhorar e medir o uso adequado de agentes antimicrobianos por meio da implementação de intervenções baseadas em evidências (ANVISA, 2023).

Estudos que têm explorado a relação entre o uso dos antibióticos e os desfechos nos pacientes têm verificado que o uso em excesso ou inapropriado desses medicamentos tem associação com desfechos negativos, como o maior tempo de internação hospitalar e a incidência de eventos adversos. Uma coorte multicêntrica prospectiva conduzida em 8 hospitais da Coreia em pacientes com pielonefrite aguda comunitária analisou 397 e 318 pacientes na terapia empírica e guiada por culturas, respectivamente. Na terapia guiada por culturas, 5,7% dos pacientes tiveram antibióticos administrados inapropriadamente, e na empírica, 2,5%. Dos 119 pacientes que tiveram o uso de antibióticos classificado como ótimo, 47,9% receberam a terapia por uma duração maior que a recomendada, e 56,3% não mudaram para VO no sétimo dia de hospitalização - mesmo após estabilização dos sintomas. Considerando os pacientes que usaram terapia empírica apropriada, houve menor tempo de hospitalização (8 *versus* 10 dias, $p = 0,001$) e menor custos médicos em comparação com aqueles que utilizaram inapropriadamente os antibióticos (Yoon et al., 2022).

Em um estudo de coorte retrospectivo realizado em um hospital da China que incluiu 213 pacientes com infecção do trato urinário tratados com antibioticoterapia empírica, 48,4% receberam terapia inapropriada, sendo que o tempo de internação hospitalar foi maior nesses pacientes ($13,6 \pm 8,6$ dias *versus* $10,8 \pm 7,9$ dias; $p = 0,008$) (Zhu et al., 2021).

Outro estudo de coorte retrospectiva realizado em 43 hospitais em Michigan,

Estados Unidos, estudou o tempo em excesso de tratamento antibiótico para pacientes com pneumonia. Foi encontrado que cada dia de excesso de tratamento foi associado com um aumento de 5% na chance de eventos adversos associados com antibióticos reportados pelos pacientes pós-alta (Vaughn et al., 2019).

O uso excessivo da via EV também tem sido investigado. Um estudo de coorte avaliou pacientes que receberam ≥ 48 horas de terapia antibiótica para bacteremia. O uso potencialmente excessivo de terapia EV foi definido como dias de antibioticoterapia após ter uma contagem de leucócitos normal por 24 horas e estar afebril por 48 horas, até a alta hospitalar ou óbito. Um total de 239 pacientes tiveram a contagem de leucócitos e temperatura corporal normalizados e, desses, 164 (69%) pacientes tiveram terapia EV potencialmente excessiva (Selby et al., 2021).

A necessidade da melhoria do uso dos antibióticos é evidente. A *Agency for Healthcare Research and Quality*, dos Estados Unidos, elenca quatro momentos que devem ser pensados ao se prescrever um antibiótico: 1. Esse paciente possui uma infecção que requer o uso de antibiótico?; 2. Foram solicitadas apropriadamente culturas antes de iniciar os antibióticos? Qual terapia empírica deve ser iniciada?; 3. Um dia ou mais se passou. Os antibióticos podem ser cessados? A terapia pode ser direcionada? A via pode ser trocada de EV para VO?; 4. Qual tempo de antibioticoterapia é necessário para tratar a infecção desse paciente? (Tamma et al., 2019).

Os programas de AMS têm sido cada vez mais adotados e evidências sobre os impactos epidemiológicos e econômicos vêm sendo acumuladas. Em uma revisão sistemática que avaliou o impacto dos programas de AMS, com buscas limitadas para o período de 2014 a 2017, foram incluídos 146 estudos. A maioria mostrou uma

queda no tempo de internação hospitalar (85%) e no gasto com antibióticos (92%). A economia média de custos em estudos nos Estados Unidos foi de US\$ 732 por paciente (variação: US\$ 2,50 a US\$ 2.640), com tendências semelhantes exibido em estudos europeus. O principal motivo da economia de custos foi a redução do tempo de internação hospitalar. A economia foi maior entre hospitais com programas de AMS abrangentes que incluíram revisão terapêutica e restrições de antibióticos (Nathwani et al., 2019).

Zay Ya e colaboradores exploraram os programas de AMS implementados em múltiplos contextos de saúde e o seu impacto no uso de antibióticos, em uma revisão sistemática com metanálise. Foram incluídos 52 estudos, totalizando aproximadamente 1,7 milhões de pacientes. Os programas de AMS foram associados com uma redução de 10% (IC 95% 4-15%) nas prescrições de antibióticos e uma redução de 28% no consumo de antibiótico (razão de taxas 0,72; IC 95% 0,56-0,92) (Zay Ya et al., 2023).

A articulação multiprofissional nos programas de AMS é importante. Uma metanálise que incluiu 32 estudos avaliou a prescrição inapropriada de antibióticos e o manejo por meio de farmacêuticos integrantes de programas AMS da região do Golfo. Foi constatado 43,3% de prescrição inapropriada de antibióticos. A taxa de antibioticoterapia inapropriada antes da inclusão do farmacêutico no programa de AMS foi de 33,74%, ao passo que após inclusão desse profissional foi de 11,88% (Mahmood et al., 2022).

Do ponto de vista prático, são diversas as intervenções que podem ser utilizadas para melhoria do uso de antibióticos nos diferentes níveis de atenção à saúde. O documento *The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship*

Programs do CDC elenca algumas ações que podem ser utilizadas no ambiente hospitalar. Algumas dessas ações podem ser citadas: auditoria prospectiva e feedback de prescrições, pré-autorização para uso de determinados antibióticos, reavaliação do tempo de término do tratamento, requerimento de justificativa das indicações dos antibióticos nas prescrições, ajuste de dose em casos de disfunção orgânica, detecção e prevenção de interações entre fármacos relacionados com antibióticos, e troca da via de administração da via EV para VO (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

A troca EV-VO na antibioticoterapia necessita seguir critérios pré-estabelecidos de elegibilidade dos pacientes. De maneira abrangente, essa troca pode ocorrer quando há melhora dos sinais e sintomas da infecção (paciente afebril por 24 horas, normalização da contagem de leucócitos, queda da proteína C reativa, ausência de sinais de sepse), quando o paciente tem condições de tolerar a VO (ausência de náuseas, vômito ou diarreia, ausência de disfunções para absorção), quando não há indicação de uso prolongado da via EV (infecções graves, ausência de condições que requeiram uma concentração aumentada de antimicrobianos no tecido) e na existência de terapia oral adequada (espectro de atividade antimicrobiana, boa biodisponibilidade oral) (da Silva et al., 2023).

Existem três tipos de modalidades de troca de via EV-VO : quando a troca se dá para o mesmo fármaco; conversão para antibióticos orais pertencentes da mesma classe e potência, mas com os fármacos distintos; e quando há conversão para uma classe diferente ou para a mesma classe, mas com frequência, dose e espectro de atividade distintos (da Silva et al., 2023).

4. JUSTIFICATIVA

As infecções bacterianas despontam como líderes em danos à saúde globalmente. O uso dos antibióticos vem aumentando consideravelmente ao longo dos anos e, com isso, o surgimento de RAM se tornou um problema de saúde pública definitivo. Contudo, o desenvolvimento de novas moléculas é demorado e não acompanha a velocidade do desenvolvimento e disseminação da resistência. Considerando o manejo das infecções que necessitam de hospitalização, o uso da via EV é evidenciado nos estudos como a abordagem mais frequente, muito embora grande parte dos pacientes tenham condições clínicas de uso da VO. Além disso, é encontrado na literatura que a via EV esteja sendo utilizada excessivamente, estando esta associada a maiores custos e eventos adversos. Sendo assim, o estudo da troca da via EV-VO na antibioticoterapia se faz importante, sobretudo considerando o cenário da necessidade de uso otimizado da antibioticoterapia.

5. OBJETIVO

Identificar, sumarizar e avaliar as evidências existentes na literatura sobre a troca da via de administração endovenosa para via oral na antibioticoterapia de pacientes adultos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 06 / 2021. Implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (PGA) pelos hospitais 2021.

Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy* 1997;17:569–75.

Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH. Pattern of systemic antibiotic use among hospitalized patients in a general hospital in Saudi Arabia. *Travel Med Infect Dis* 2020;36:101605. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101605>.

Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl* 2022;399:629–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

ANVISA. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde - Revisão 2023.

Behar P, Wagner MB, Freitas I, Auler A, Selistre L, Fossatti L, et al. Assessing the antimicrobial prescription request process in a teaching hospital in Brazil: regulations and training. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis* 2000;4:76–85.

Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>.

Broom J, Broom A, Adams K, Plage S. What prevents the intravenous to oral antibiotic switch? A qualitative study of hospital doctors' accounts of what influences their clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2295–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw129>.

Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs 2019.

Davey P, Wilcox MH, Irvin W, Thwaites G. Antimicrobial Chemotherapy. 7th ed. Oxford University Press; 2015.

Engel MF, Postma DF, Hulscher MEJL, Teding van Berkhout F, Emmelot-Vonk MH, Sankatsing S, et al. Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalised patients with CAP. *Eur Respir J* 2013;41:123–30. <https://doi.org/10.1183/09031936.00029412>.

Evirgen O, Onlen Y, Ertan O. The intensity of antibiotic usage in the university hospital and the investigation of an inappropriate use of antibiotics. *Bratisl Lek Listy* 2011;112:595–8.

Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2017;12:e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>.

Wannmacher L. Capítulo 8: Processos farmacocinéticos. Fuchs F, Wannmacher L. *Farmacologia clínica e terapêutica*. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.

GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Lond Engl* 2022;400:2221–48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7).

Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet Lond Engl* 2016;387:176–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).

Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology* 2019;51:72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>.

Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000;31 Suppl 4:S131-138. <https://doi.org/10.1086/314079>.

Lv L, Zhang J. The incidence and risk of infusion phlebitis with peripheral intravenous catheters: A analysis. *J Vasc Access* 2020;21:342–9. <https://doi.org/10.1177/1129729819877323>.

Mahmood RK, Gillani SW, Alzaabi MJ, Gulam SM. Evaluation of inappropriate antibiotic prescribing and management through pharmacist-led antimicrobial stewardship programmes: a meta-analysis of evidence. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2022;29:2–7. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002914>.

Mailhe M, Aubry C, Brouqui P, Michelet P, Raoult D, Parola P, et al. Complications of peripheral venous catheters: The need to propose an alternative route of administration. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105875. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105875>.

Malaisri C, Phuphuakrat A, Wibulpolprasert A, Santanirand P, Kiertiburanakul S. A randomized controlled trial of sitafloxacin vs. ertapenem as a switch therapy after treatment for acute pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: A pilot study. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother* 2017b;23:556–62. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.05.005>.

McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* 2019;75:30–42. <https://doi.org/10.1111/jan.13818>.

Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 2015;19:63. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0795-y>.

McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e139-152. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30024-X).

Mettler J, Simcock M, Sendi P, Widmer AF, Bingisser R, Battegay M, et al. Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study. *BMC Infect Dis* 2007;7:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-21>.

Miliani K, Taravella R, Thillard D, Chauvin V, Martin E, Edouard S, et al. Peripheral Venous Catheter-Related Adverse Events: Evaluation from a Multicentre Epidemiological Study in France (the CATHEVAL Project). *PloS One* 2017;12:e0168637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168637>.

Moehring RW, Anderson DJ. Antimicrobial stewardship as part of the

infection prevention effort. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:592–600. <https://doi.org/10.1007/s11908-012-0289-x>.

Moureau N, Chopra V. Indications for peripheral, midline and central catheters: summary of the MAGIC recommendations. *Br J Nurs Mark Allen Publ* 2016;25:S15-24. <https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.8.S15>.

Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2017;390:1151–210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9).

Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>.

O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162–93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir257>.

Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med* 1998;92:1032–9. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(98\)90351-1](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(98)90351-1).

Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R, Cissal M, et al. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. *J Hosp Infect* 2007;67:22–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.06.017>.

Rang H, Dale M. Capítulo 51: Fámacos antibacterianos. Rang H, Dale M. Rang & Dale: Farmacologia. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.

Selby AR, Raza J, Nguyen D, Hall Nd RG. Potential Excess Intravenous Antibiotic Therapy in the Setting of Gram-Negative Bacteremia. *Pharm Basel Switz* 2021;9. <https://doi.org/10.3390/pharmacy9030133>.

da Silva BBO, Chauvin AG, dos Santos LM, Guglielmi GP, de Almeida SM.

Switch Therapy: What Should Be Considered in Patients Using Antimicrobials? *Curr Treat Options Infect Dis* 2023. <https://doi.org/10.1007/s40506-023-00268-5>.

Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making Into Clinical Practice. *JAMA* 2019;321:139–40. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19509>.

Tortora G, Funke B, Case C. Capítulo 1: O mundo microbiano e você. In: Tortora G, Funke B, Case C. *Microbiologia*. 12th ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.

Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani AN, et al. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019;171:153–63. <https://doi.org/10.7326/M18-3640>.

Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388:1459–544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1).

World Bank. *DRUG-RESISTANT INFECTIONS A Threat to Our Economic Future*. 2017.

World Health Organization. *The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences*. 2012.

World Health Organization. *WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities 2021*.

World Health Organization. *WHO Global Strategy Containment of Antimicrobial Resistance 2001*.

Yoon C, Park SY, Kim B, Kwon KT, Ryu S-Y, Wie S-H, et al. Relationship between the appropriateness of antibiotic treatment and clinical outcomes/medical

costs of patients with community-acquired acute pyelonephritis: a multicenter prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2022;22:112. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07097-9>.

Zay Ya K, Win PTN, Bielicki J, Lambiris M, Fink G. Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2253806. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.53806>.

Zhu H, Chen Y, Hang Y, Luo H, Fang X, Xiao Y, et al. Impact of inappropriate empirical antibiotic treatment on clinical outcomes of urinary tract infections caused by *Escherichia coli*: a retrospective cohort study. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;26:148–53. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.05.016>.

Ziegler MJ, Pellegrini DC, Safdar N. Attributable mortality of central line associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. *Infection* 2015;43:29–36. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0689-y>.

Zingg W, Pittet D. Peripheral venous catheters: an under-evaluated problem. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34 Suppl 4:S38-42. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70565-5](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70565-5).

7. ARTIGO

Efetividade da troca da via de administração endovenosa para oral na antibioticoterapia de pacientes adultos: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Effectiveness of switching from intravenous to oral administration in antibiotic therapy for adult patients: a systematic review of randomized clinical trials

Bianca Rocha da Silva, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS

Bianca Vendruscolo Bianchini, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS

Deise Luisa Locatelli, Mestranda em Assistência Farmacêutica pela UFRGS

Júlia Paim Luz, Farmacêutica

Tatiane da Silva Dal-Pizzol, Professora UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado para revista científica a ser definida.

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Globalmente, os recursos terapêuticos para tratamento das infecções bacterianas estão se esgotando. O desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos não acompanha a velocidade da emergência da resistência antimicrobiana. Os esforços para resguardo dos fármacos já existentes necessitam ser intensificados, com uma abordagem sistêmica e mais enérgica. Sendo assim, o uso apropriado dos antimicrobianos se faz fundamental. Nesse sentido, uma das intervenções possíveis para otimização da antibioticoterapia é a troca da via de administração EV para VO. Essa alternativa é de interesse uma vez que estudos demonstram como a via EV é hiper-utilizada, e esta é associada com a incidência de infecções de corrente sanguínea.

Neste contexto, o presente trabalho revisou sistematicamente a literatura em busca de ECR - delineamento o qual está sujeito a um menor grau de confundimento - que estudassem a troca da via no uso dos antibióticos. Houve no total 15 ECR incluídos com uma diversidade de tipos de pacientes, e com infecções de uma complexidade importante. Os desfechos primários considerados na revisão - mortalidade por qualquer causa, cura clínica e falha terapêutica - são de relevância clínica e os dados sugerem que a troca de via pode ser tão efetiva quanto o uso da via EV exclusiva. Nossos resultados corroboram os achados da revisão sistemática de Schuts et al., 2016, onde também não foi encontrada diferença estatística significativa nos desfechos estudados. A infecção mais estudada dentre os estudos incluídos foi a pneumonia adquirida da comunidade. Ela pode chegar a ter taxas de mortalidade intra-hospitalar de 30%. Como um todo, as infecções do trato respiratório inferior são uma das principais causas de morte no mundo. A taxa de cura clínica dos estudos incluídos variou, mas a maioria dos estudos conseguiu entre 70% ou mais de cura.

Um ponto a ser levado em consideração é a qualidade dos estudos incluídos. Nossa avaliação do risco de viés, que foi realizada pela ferramenta RoB 2, aponta que, de forma geral, os estudos incluídos têm um alto risco de viés. Cabe salientar que a maioria dos estudos eram abertos - isto é, não havia cegamento - e apresentavam outros pontos frágeis na metodologia, como a falta de informação sobre a ocultação da sequência de randomização, a falta de informação sobre a mensuração dos desfechos, entre outros pontos. Consoante, foram encontrados poucos protocolos dos ECR incluídos, logo, algumas informações pertinentes para uma avaliação mais adequada do risco de viés não estavam disponíveis.

As fragilidades supracitadas devem ser consideradas ao utilizar os dados da revisão sistemática, contudo, espera-se que a revisão consiga subsidiar a prática clínica com evidências científicas a respeito de uma estratégia de otimização de uso dos antibióticos. Considerando as evidências apresentadas na revisão, é razoável pensar que a troca da via é uma opção viável a ser implementada de forma mais sistemática no dia-a-dia, sobretudo considerando infecções que usualmente há receio da VO ser utilizada. É fato que algumas instituições já praticam essa intervenção. Entretanto, sabendo que os esforços para o uso racional dos antimicrobianos devem ser cada vez mais intensificados, acumular maiores evidências se reveste de importância no cenário atual.

9. ANEXOS

- a. Protocolo submetido à plataforma PROSPERO
- b. Checklist PRISMA 2020

Systematic review

This record cannot be edited because it is being assessed by the editorial team

1. * Review title.

Give the title of the review in English

The impact of switching antibiotic therapy route from intravenous to oral in adult patients: protocol for a systematic review of randomized controlled trials

2. Original language title. [1 change]

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

O impacto da troca da via de administração de endovenosa para oral na antibioticoterapia de pacientes adultos: protocolo de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

01/03/2022

4. * Anticipated completion date. [1 change]

Give the date by which the review is expected to be completed.

10/02/2024

5. * Stage of review at time of this submission. [1 change]

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Bianca Rocha da Silva

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:
Miss Silva

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

farma.biancarocha@gmail.com

8. Named contact address

PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information, i.e. personal home address [1 change]

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

State Department of Health of Rio Grande do Sul - State Center of Health Surveillance
Avenida Ipiranga, 5400. Jardim Botânico
90610000 - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

9. Named contact phone number. [1 change]

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+55 51 992670707

10. * Organisational affiliation of the review. [1 change]

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Postgraduate Program in Epidemiology, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, BR

Organisation web address:
<https://www.ufrgs.br/ppgepi/>

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.

Bianca Silva. Postgraduate Program in Epidemiology, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, BR

Deise Locatelli. Postgraduate Program in Pharmaceutical Assistance, Federal University of Rio Grande do Sul, BR

Julia Luz. Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Sul, BR

Dr Tatiane Dal Pizzol. Postgraduate Program in Epidemiology, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, BR

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

None. Any eventual spending will be covered with our own funds.

(Grant number(s))

State the funder, grant or award number and the date of award

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PICO or similar where relevant.

In adult patients being treated with antibiotics, is switching from intravenous to the oral route of administration non-inferior, or even superior, to exclusive intravenous use?

16. * Searches. [1 change]

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

The search strategy will be based on the following terms, using descriptors, synonyms, and booleans operators: 'antibiotics', 'intravenous administration', 'oral administration', 'switch' and 'randomized clinical trial'.

The following electronic databases will be used: Embase, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and ClinicalTrials.gov, without language restrictions. We will adapt descriptors for each database.

Inclusion criteria: Randomized controlled trials (RCTs) in which the tested intervention was the use of intravenous antibiotics for at least 48 hours switched to the oral route sequentially. The comparator group will be patients that used intravenous antibiotics exclusively. As reported outcomes of interest, studies that have reported at least one of the following outcomes will be included: primary outcomes - mortality and clinical efficacy; secondary outcome - length of hospital stay.

Exclusion criteria: (1) studies that evaluated the use of antibiotics for prophylactic purposes, (2) trials that evaluated the use of antifungals or antivirals, (3) trials published partially or only in the form of abstracts or letters to the editor, (4) observational studies in general and (5) trials that did not report the outcomes of interest, and (6) studies that the intravenous antibiotics used in the groups differed.

There will be no restriction on language and publication date.

17. URL to search strategy. [1 change]

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/338019_STRATEGY_20230823.pdf

Yes I give permission for this file to be made publicly available

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Bacterial infections are of significant incidence, both in the community and hospital context. In some scenarios, morbidity and mortality are public health problems without adequate systemic antibiotic therapy. Therefore, the rational use of antibiotics is essential since it reduces the emergence of bacterial resistance, avoids adverse reactions, and improves the clinical outcomes of patients, among other benefits. Often, intravenous (IV) antibiotics is the only factor that causes a patient to need to be hospitalized. In addition, the use of venous access is associated with the risk of bloodstream infections. Several antibiotics administered orally (PO) have excellent pharmacokinetic parameters, being a good alternative for switching from the IV-to-PO route.

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Adult patients (≥ 18 years) in treatment with antibiotics for any site of infection.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

We will consider treatments with antibiotics that had an initial course with intravenous therapy for at least 48 hours, that switched to oral route in sequence.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Antibiotic intravenous course exclusively.

22. * Types of study to be included. [1 change]

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

We will include only randomized controlled trials (RCTs). We will exclude prospective and retrospective comparative cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies, case series, case reports (i.e., any observational study). Studies will be included if the patients used any antibiotic to treat any infection, partially or totally hospitalized during treatment.

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Main outcome(s). [1 change]

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Mortality.

Measures of effect

Relative risk

25. * Additional outcome(s). [1 change]

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Clinical efficacy and length of hospital stay.

Measures of effect

Relative risk

26. * Data extraction (selection and coding). [1 change]

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Study selection:

One revisor (BRS) will apply the predefined search strategy in the databases, and the result will be exported to Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Then, three reviewers (BRS, DL, and JPL), organized in pairs (BRS/DL and BRS/JPL), will screen titles and abstracts according to the predefined criteria and select the articles for full-text review. Disagreements about the article's eligibility and study selection process will be handled by a discussion with a fourth researcher (TSP).

Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Data extraction:

After the full-text review, the three reviewers (BRS, DL, and JPL) will extract data independently from each eligible study using an electronic form. Data abstracted will include information about the study (publication year, country, year), demographic information about the population sample (age, sex), clinical variables, number of patients and events by randomized group, intervention and comparator details, and outcomes. They will resolve disagreements by discussion, and consensus.

The study authors will be contacted to resolve any uncertainties.

27. * Risk of bias (quality) assessment. [1 change]

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

We will use the Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) to assess the quality of included studies. The three reviewers (BRS, DL, and JPL), organized in pairs (BRS/DL and BRS/JPL), will independently assess the risk of bias for each study. The fourth reviewer (TSP) will resolve any discrepancy between reviewers.

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 2019; 366: 14898.

28. * Strategy for data synthesis. [1 change]

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This must not be generic text but should be specific to your review and describe how the proposed approach will be applied to your data.

If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

We will provide a narrative synthesis of the data. A meta-analysis will be conducted if studies are sufficiently homogeneous and we found at least three RCTs assessing the same outcome (such as mortality). We will conduct meta-analyses using a random-effects model, and the prediction interval will be presented when at least five studies have been analyzed.

Analyses will be performed according to the type of outcome: dichotomous (such as mortality, clinical cure) or continuous (length of hospital stay). The software for statistical analysis will be R/R Studio. Sensibility analysis will be considered in the meta-analysis if studies have significant discrepancies in levels of quality.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

Subgroup analysis will be considered to stratify the antibiotic class, time of switch IV-to-PO (less than 72 hours and 72 hours or more), site of infection (lungs, bone, bloodstream, endocarditis, urinary tract, among other sites), and ICU or not-ICU patients.

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

29/08/2023, 09:23

PROSPERO

Type of review

Cost effectiveness	No
Diagnostic	No
Epidemiologic	No
Individual patient data (IPD) meta-analysis	No
Intervention	Yes
Living systematic review	No
Meta-analysis	Yes
Methodology	No
Narrative synthesis	No
Network meta-analysis	No
Pre-clinical	No
Prevention	No
Prognostic	No
Prospective meta-analysis (PMA)	No
Review of reviews	No
Service delivery	No
Synthesis of qualitative studies	No
Systematic review	Yes
Other	No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse	No
Blood and immune system	No
Cancer	No
Cardiovascular	No
Care of the elderly	No
Child health	No
Complementary therapies	No
COVID-19	No

<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails>

6/9

29/08/2023, 09:23	PROSPERO
Crime and justice	No
Dental	No
Digestive system	No
Ear, nose and throat	No
Education	No
Endocrine and metabolic disorders	No
Eye disorders	No
General interest	No
Genetics	No
Health inequalities/health equity	No
Infections and infestations	Yes
International development	No
Mental health and behavioural conditions	No
Musculoskeletal	No
Neurological	No
Nursing	No
Obstetrics and gynaecology	No
Oral health	No
Palliative care	No
Perioperative care	No
Physiotherapy	No
Pregnancy and childbirth	No
Public health (including social determinants of health)	No
Rehabilitation	No
Respiratory disorders	No
Service delivery	No
Skin disorders	No
Social care	No
Surgery	No

29/09/2023, 09:23

PROSPERO

Tropical Medicine	No
Urological	No
Wounds, injuries and accidents	No
Violence and abuse	No

31. Language. (1 change)

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

There is an English language summary.

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

No I do not make this file publicly available until the review is complete

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

We aim to publish the study and present the abstract in scientific congresses.

36. Keywords. (1 change)

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

antibiotics
switch
IV
PO

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails>

8/9

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published.
New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission).

List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Anexo B

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Pág. 38
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Não Se Aplica
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Pág. 43
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Pág. 44
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Pág. 44
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Pág. 45
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Pág. 46 e Pág. 80-83
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pág. 45-46
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pág. 46-47
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Pág. 45
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Pág. 47
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pág. 47-48
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the	Pág. 48

		synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Pág. 48
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Pág. 48
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Pág. 48
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Pág. 48
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Não se aplica pois não foi realizada metanálise
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Não se aplica pois não foi realizada metanálise
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Não realizado
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Não realizado
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Pág. 48-49
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Pág. 83-101
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Pág. 52-56
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Pág. 61-62
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Pág. 57-59
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Pág. 61-62
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Não se aplica pois não foi realizada metanálise
	20c	Present results of all investigations of possible	Não se aplica pois não foi realizada

		causes of heterogeneity among study results.	metanálise
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Não se aplica pois não foi realizada metanálise
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Não realizado
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Não realizado
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Pág. 65-70
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Pág. 68-70
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Pág. 69-70
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Pág. 70
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Pág. 44
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Pág. 44
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Pág. 44
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Pág. 70
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Pág. 70
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Não se aplica